Aus der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

Einige Experimente zu radiologisch-chemotherapeutischer Synzytostase und Synkarzinolyse

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans-Dieter Sauer
aus Wittgensdorf

1969

Gießen 1968

Aus der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

Einige Experimente zu radiologisch-chemotherapeutischer Synzytostase und Synkarzinolyse

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans-Dieter Sauer
aus Wittgensdorf

Gießen 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. A. Oksche

Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Ringleb

Korreferent: Prof. Dr. J. Kracht

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Zielsetzung	1
II. Die verwendeten Zytostatika	6
A. Alkylantien	6
1. Endoxan	6
2. Natulan	7
B. Das Antimitotikum Proresid	8
C. Der Antimetabolit 5-Fluorurazil	9
III. Allgemeines zu den Versuchsanordnungen	11
A. Applikation der Zytostatika	11
B. Bestrahlungsanlage	12
C. Tiermaterial	13
D. Tumormaterial	13
E. Statistische Methode	15
IV. Spezielle Versuchsanordnungen	
A. Anordnung zur Beobachtung der Auswirkung zytostatischer Nachkuren auf den Ablauf der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes nach Applikation einer nekrotisierenden Strahlendosis	16
B. Methodik der zytostatischen und kombiniert radiologisch-zytostatischen Behandlung von CROCKER-Sarkom-Mäusen.	17
V. Versuche und Ergebnisse	21
A. Beobachtung der Auswirkung zytostatischer Nachkuren auf den Ablauf der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes nach Applikation einer nekrotisierenden Strahlendosis	21
B. Beobachtungen am CROCKER-Sarkom der Maus nach zytostatischer und kombiniert zytostatisch-radiologischer Behandlung	28
VI. Diskussion der Versuchsergebnisse	57
Zusammenfassung	62
Literaturverzeichnis	63

I. Einleitung und Zielsetzung

Bei der Behandlung von Kranken mit malignen Geschwülsten haben wir grundsätzlich kurative und palliative Ziele zu unterscheiden.

Operation, Strahlenbehandlung und die Kombination beider sind die Standardmethoden kurativer Therapie. Es scheint sich aber die Hereinnahme von Zytostatica in systematische Behandlungspläne bezüglich der endgültigen Heilungsziffer positiv auszuwirken zu beginnen (ADELBERGER et al., BARTH et al.(1968 a+b), BAUER et al., HUBACHER, so daß es derzeit so aussieht, als würde die Chemotherapie bald auch zu den Standardmethoden der kurativen Krebsbehandlung gehören. Dabei wird "entweder an eine stärkere örtliche Geschwulstbeeinflussung durch die zusätzliche medikamentöse Einwirkung auf das bestrahlte Malignom oder an die Verbesserung der Heilungsquote durch kanzerotoxische Beeinflussung von Fernmetastasen bei durch lokaler Bestrahlung beseitigtem Malignom zu denken" sein (RINGLEB 1967).

Bislang war zytostatische Medikation neben der Strahlenbehandlung lediglich eine der Standardmethoden der Palliativbehandlung. Palliativ behandelt wird "immer dann, wenn das Malignom einen solchen Grad der Ausbreitung erreicht hat, daß eine völlige Befreiung des Kranken von ihm unvorstellbar geworden ist, oder wenn der Kranke sich in einem so schlechten Allgemeinzustand befindet, daß ihm kurative Behandlungsmaßnahmen, ohne Verkürzung seiner restlichen Lebensspanne befürchten zu müssen, nicht zugemutet werden können" (BARTH et al. 1968a). Das ärztliche Handeln steht "dann unter der Maxime, das Äußerste zu Aufschiebung des Endes und Linderung der Beschwerden aufzubringen, ohne zusätzlich zu schädigen" (RINGLEB 1967).

Eine Kombination strahlentherapeutischer und zytostatischer Maßnahmen, zeitlich simultan oder aufeinander folgend, wäre Synkarzinolyse im Sinne von K.H. BAUER: "Es erscheint uns richtig und notwendig, die chemisch mutativ wirkenden Mittel auch durch physikalische zu ergänzen, und zwar in der Erwartung, daß die immer wieder geschädigten Krebszellen in ihrem genetischen Apparat soweit zermürbt werden müssen,

bis schließlich krebsheilende Letalmutation bei allen Zellen eintritt".

Die Arbeitsgruppe, aus der diese Schrift hervorgegangen ist, gehört zu denen, die sich um die experimentelle Abklärung der Problematik einer solchen radiologisch-zytostatischen Kombinationsbehandlung bemühen (BARTH et a. 1966, RINGLEB 1967, 1968, E. SCHNEIDER, STECKENMESSER). Historisch war WERNER (1912) unseres Wissens der erste, der "Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und ihre Verwertbarkeit zur Unterstützung der Radiotherapie" berichtet hat. Zusammenfassende Übersichtsarbeiten über dieses Thema haben im letzten Jahrzehnt besonders BANE et al., KLIGERMAN (1960, 1965), PAPAC, HODNETT, MAISIN, BARTH et al. (1966), RAVENTOS und RINGLEB (1967) vorgelegt.

Werden Zytostatika und ionisierende Strahlen kombiniert verwandt, sollten ähnliche Grundvorstellungen gelten wie bei der Kombination von Arzneistoffen. Nach EICHHOLTZ (1957) können dabei synergistische und antagonistische Effekte gesehen werden. Es kann sich um einfache Summationen der Wirkungen handeln (additiver Synergismus) oder um mehr als eine solche (Potenzierung). Für Potenzierung schlägt UEHLECKE, da dieser Begriff zu sehr merkantil mißbraucht würde, vor, hyperadditive Summation zu setzen. SARTORELLI nennt Addition oder Subaddition die Tatsache, daß der Kombinationseffekt der Summe oder nahezu der Summe der Einzeleffekte entspricht; er spricht von Synergismus, wenn der Endeffekt größer ist als die Summe der Einzeleffekte, wobei die Kombination zweier, jedes für sich wirksamer Agentien als Potenzierung bezeichnet wird, die Kombination eines aktiven mit einem inaktiven Agens als Sensibilisierung. Zur Überwindung dieser nomenklatorischen Schwierigkeiten schlagen wir vor, von subadditiven, additiven und superadditiven Kumulationseffekt zu sprechen, wenn die effektive Summe der Einzelwirkungen positiv ist, wenn negativ, von Antagonismus. Nach EICHHOLTZ kann ein positiver Kumulationseffekt eintreten, wenn der Angriffspunkt beider Partner der gleiche (homotoper Synergismus) ist oder verschiedene Stellen des Funktionsgebildes davon be-

troffen werden (heterotoper Synergismus).
Auch bei der Kombination von Strahlen mit Chemotherapeutika handelt es sich unseres Erachtens um heterotopen Synergismus, da Wirkungsunterschiede schon durch die Verteilung der Elementarvorgänge bedingt sein müssen, wenn auch beide Noxen schließlich an der DNS und den zu ihrer Neubildung notwendigen Energiesystemen angreifen. So sollte auch der 1947 von DUSTIN unseres Wissens zuerst gebrauchte Terminus Radiomimetika für Substanzen, die gleich ionisierender Strahlung durch Einwirkung auf den Ruhekern echte Chromosomenbrüche und Genmutationen hervorrufen, Malignome induzieren und lymphoklastisch wirken, verstanden werden.

Die klinische Problematik radiologisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung liegt darin, daß Strahlen wie die als Radiomimetika oder Zytostatika benannten Nucleotoxine nicht spezifisch auf maligne Zellen einwirken, sondern auf alle Zellen. Für ionisierende Strahlen gilt nach BERGONIÉ und TRIBONDEAU (1906) die elementare Grundregel, daß die Strahlenempfindlichkeit von Zellen mit deren reproduktiver Aktivität wächst und mit ihrem Differenzierungsgrad fällt. Wenn GROSS und BOCK 1957 von der relativen Selektivität der Zytostatika sprachen, die lediglich die mit relativ rascherem Wachstum verbundene verstärkte Nukleoproteinsynthese relativ stärker schädigten, war dies nur eine andere Ausdrucksform, so daß gesagt werden kann, daß die Grundregel von BERGONIÉ und TRIBONDEAU auch für die Chemotherapie maligner Tumoren gilt (RINGLEB 1968). RINGLEB (1967) hat dies in die Formel gefaßt, daß Synkarzinolyse mit Zytostatica und ionisierenden Strahlen nur möglich sei im Sinne einer Synzytostase. Zu einem therapeutischen Synergismus im Sinne KLIGERMANs (1965) wäre es erforderlich, die unerwünschten synzytostatischen "Neben"-Erscheinungen durch proportional stärkere Tumorhemmeffekte überkompensiert zu sehen, oder durch radiologisch-

zytostatische Kombinationsbehandlung eine differenzierte Sensibilisierung der Tumorzelle hervorzurufen.

Die synzytostatischen "Neben"-Effekte können Ursache für mannigfaltige klinische Komplikation bei radiologisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung in kurativer oder palliativer Absicht sein, worüber BARTH et al. (1966) eingehend berichteten. Diese Autoren führen besonders als allgemein bekannt hämatologische Komplikationen und iatrogene Enterocolitis und Cystitis an, fürchten zudem, daß die Strahlenreaktion von Haut und sichtbaren Schleimhäuten durch vorhergehende oder nachgängige zytostatische Behandlung verstärkt werden, auch durch zusätzliche Chemotherapie die Strahlenschädigungen der Nieren, des Zentralnervensystems, der Augenlinse und Gonaden zunehmen könne, wie auch die örtliche Wachstumshemmung kindlicher Organe nach Bestrahlung mit Malignomdosen.

Der experimentelle Beweis für die faktische Berechtigung einiger dieser Befürchtungen konnte in unserer Arbeitsgruppe geführt werden. Es nahm das Hodengewicht nach kombinierter Behandlung mit ionisierenden Strahlen und zwei Alkylantien (Endoxan und Natulan), einem Antimitotikum (Proresid) und einem Antimetaboliten (5-Fluorurazil) bei Mäusen einem subadditiven bis superadditiven Kumulationseffekt folgend ab (RINGLEB 1967 + 1968, E. SCHNEIDER, STECKENMESSER). Es nahm der Schwanzlängenwachstumszuwachs infantiler Mäuse nach kombinierter Behandlung gleichfalls sub- bis superadditiv ab (RINGLEB 1967 + 1968, STECKENMESSER). Die Abheilungszeit von bestrahlten Stanzlöchern in Mäuseohren wurde durch Nachbehandlung mit den genannten vier Zytostatika superadditiv verzögert (RINGLEB 1967, 1968, STECKENMESSER). Nachbehandlung teilschwanzbestrahlter Mäuse mit Endoxan verzögert den Ablauf der Strahlenreaktion des Schwanzes in der 4. bis 6. Woche post radiationem (RINGLEB 1967, 1968).

Damit sind kumulative Additionseffekte für germinatives, jugendliches und granulatives Proliferationsgewebe erbracht, wie auch aus der Beeinflussung der Strahlenreaktion Hinweise auf die positive Kumulation am Gefäß-Bindegewebs-Apparat gegeben. Am hämatopoetischen Granulationsgewebe müssen positive Kumulationseffekte aus vielen ex-

perimentellen Veröffentlichungen als gesichert angesehen werden. SCHUSTER (1968) konnte solche auch für das Proliferationsgewebe Dünndarmepithel experimentell sichern.

Bezüglich synkarzinolytischer Effekte einer radiologisch-zytostatischen Kombinationstherapie muß man aus der Literatur den Eindruck gewinnen, daß von positiven experimentellen Kumulationseffekten berichtet werden kann, wenn nur kurzzeitig beobachtet und Kriterien wie Tumorgewicht oder zytologische Momente herangezogen werden; bei langfristiger Beobachtung und Heilungsraten als Kriterien sind dagegen auch antagonistische Effekte berichtet worden (RINGLEB 1967, 1968). In unserer Arbeitsgruppe hat RINGLEB (1967, 1968) am CROCKER-Sarkom 180 der Maus gesehen, daß die Heilungsziffer am Ende eines Beobachtungsvierteljahres, die durch alleinige tangentiale Bestrahlung erreicht wurde, durch zusätzliche Endoxanmedikation gemindert wurde.

Jetzt sollten zwei experimentelle Probleme angegangen werden. Die Verzögerung der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes wie auch der antagonistische Effekt zytostatischer Medikation auf das CROCKER-Sarkom wurden bislang nur mit Endoxan erbracht (RINGLEB 1967, 1968). Es sollten jetzt drei weitere Zytostatika, nämlich das Alkylans Natulan, das Antimitotikum Proresid und der Antimetabolit 5-Fluoruracil auf ihre diesbezüglichen Effekte hin untersucht werden. Die Versuchsanordnung sollte dabei so sein, daß die über die Kombination Röntgenstrahlen-Endoxan bereits bekannten Fakten in die neu zu erarbeitenden zwangslos eingefügt werden konnten. Wenn im Folgenden auch von Endoxan-Versuchen die Rede ist, sind die Werte aus den Arbeiten von RINGLEB (1967, 1968) übernommen.

II. Die verwendeten Zytostatika

Wir standen vor der Frage, die chemischen Bezeichnungen bzw. die chemischen Kurzformeln der verwendeten Substanzen oder ihre Markenbezeichnungen in dieser Arbeit regelmäßig zu verwenden. Wir haben uns zu letzterem entschlossen, da die Markennamen dem Kliniker geläufiger sind und das von uns zu erarbeitende Tatsachenwissen ohne nomenklatorische Schwierigkeiten zugänglich werden sollte.

II.A. Alkylantien

Über die für die kombinierte Strahlen-Alkylantien-Behandlung aus der Literatur wesentlichen Fakten hat RINGLEB (1967) eingehend referiert. Darauf darf verwiesen werden. In ihrer praktischen Bedeutung für die Klinik nehmen die alkylierenden Substanzen eine überragende Stellung ein. Sie besitzen sehr reaktionsfähige alkylierende Gruppen, die mit für den Zellmetabolismus wichtigen Nucleoproteiden unter Bindung inaktiver Zellbausteine reagieren. Bei der Vielzahl der Reaktionsmöglichkeiten solcher Gruppen mit biologisch wichtigen Substanzen ist es schwierig, die für die Zytostase entscheidende Reaktion zu finden. Beschrieben werden insbesondere direkte und indirekte Beeinflussung der Nukleinsäuren und Erniedrigung des Energiestoffwechsels (Glykolyse und Atmung) durch Beeinträchtigung der Enzymsynthese. Die quantitativ gestörte DNS-Synthese bedingt eine verminderte Mitoserate, während die qualitative Beeinträchtigung mit Vernetzungseffekten und Viskositätsänderungen der DNS Chromosomenabnormitäten und Zellmutationen zur Folge hat.

II.A.1. Endoxan

Endoxan, N, N'-bis(beta-chloräthyl)-N-O-Propylenphosphorsäureesterdiamid, ist ein zyklicher Phosphamidester des NH-Losts (ARNOLD et al.). Das Molekül ist sehr stabil und in vitro zytostatisch inaktiv. Es wird erst im Organismus von der inaktiven Transportform zur Wirkform (DRUCKREY et al. 1952) aktiviert (BROCK et al. 1963). Entgegen den ur-

sprünglichen Hypothesen (BROCK et al. 1958) beruht die Aktivierung nicht auf einer hydrolytischen Spaltung der P-N-Bindung. Vielmehr wird der Aktivierungsmechanismus zumindest in der ersten Reaktionsstufe einer mehrstufigen Reaktionsfolge durch einen Oxydationsprozeß eingeleitet, der vorwiegend an den Lebermikrosomen in Gegenwart von O_2 und TPNH abläuft (BROCK et al. 1963). Nach WILMANNS et al. ist das Ausmaß des Metabolismus von Endoxan nach Inkubation von Leber- und Nierenschnitten größer als bei Verwendung von Tumorzellhomogenaten. Nach BOLT et al. verteilt sich die Aktivität von im Ring markierten Endoxan gleichmäßig über den Körper, bei in der N-Lost-Gruppe markierten dagegen finden sich bis 240 % der Aktivität von ruhendem Normalgewebe in Proliferations- und malignen Geweben. OETTEL et al. fanden die chemotherapeutische Beeinflußbarkeit des CROCKER-Sarkoms 180 der Maus durch N-Oxyd-Lost positiv. Nach SUGIURA et al. (1961) führten sieben intraperitoneale Gaben von je 50 mg/kg Endoxan innerhalb von 7 Tagen zu Tumorgrößen, die die Hälfte bis Dreiviertel der Größen der Kontrolltumoren betrugen; die Aszitesform des Sarkoms wurde durch Endoxan völlig gehemmt.

II.A.2. Natulan

Nach WEITZEL et al. nehmen zytostatisch wirksame Methylhydrazine Aminomethylierungen durch die gebildeten Azomethin-N-N-Hydroxymethylderivate sowie Hydroxymethylierungen durch freigesetzten Formaldehyd vor. Als tumorhemmende Verbindungsklasse hätten sie insofern eine Sonderstellung unter den Alkylantien, als sie im Zellstoffwechsel zugleich oxydierend wirkten. Die zytostatische Aktivität der Methylhydrazine wurde 1963 von ZELLER et al. sowie BOLLAG et al. bemerkt. BERNEIS et al. fanden, daß die Substanzen unter aeroben Bedingungen einen Viskositätsabfall von DNS-Lösungen bedingen, RUTISHAUSER et al., daß die Mitoseindices zugunsten der Metaphase verschoben werden, und Chromatidbrüche entstehen, was radiomimetische Eigenschaften wären. GERHARTZ, MARTZ, MATHÉ et al. wie D'ALESSANDRI et al. berichteten 1963/64 über befriedigende klinische Ergebnisse. Seitdem ist das Natulan als eine Mischung aus p-(N-Methyl-Hydrazinomethyl)-N-isopropylbenzamid-hydrochlorid und p-(N-Methyl-hydrazinmethyl)-N-isopropyl-benzamid in die Klinik zur Behandlung der Lympho-

granulomatose und anderer maligner lymphatischer und retikulärer Erkrankungen eingeführt. Nach BOLLAG et al. betrug die Inhibition des Tumorgewichtes durch bis 5x400 mg/kg Natulan beim CROCKER-Sarkom, begonnen einen Tag nach der Implantation, bis 80 %. R. SCHNEIDER behandelte bei implantierten WALKER-Karzinosarkomen kombiniert mit Natulan subkutan und ionisierenden Strahlen lokal. Bei niedriger Dosierung konnte ein geringer additiver Effekt beobachtet werden. Über die klinische Anwendung der Substanz siehe bei PLATTNER (1964).

II.B. Das Antimitotikum Proresid

Nach von LEVINE durchgeführten Kombinationsbehandlungsversuchen mit dem altbekannten Antimitotikum Colchizin an Pflanzen-, Tier- und menschlichem Gewebe kam es teils zu geringeren, teils zu höheren Zellteilungsraten als nach alleiniger Bestrahlung. ROTHE et al. wie W.W. SMITH et al. sahen antagonistische Effekte des Cholchizins bezüglich der Letalität nach Ganzkörperbestrahlung. NALKINSON et al. stellten fest, daß bei Kombinationsbehandlung mit Colchizin gesehene additive Effekte nur in bemerkenswerter Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Medikation derselben im Verhältnis zum Bestrahlungszeitpunkt auftreten.

Das in Ampullenform vorliegende Proresid - nur das wurde von uns verwandt - enthält als partialsynthetische Substanz aus Podophyllum emodi, einer Berberidaceen-Art, Podophyllinsäureäthylhydrazid. Schon 1861 war von BENTLEY die wachstumshemmende Wirkung von Podophyllin erkannt worden. KAPLAN machte 1942 auf diese erneut aufmerksam. BELKIN sowie HARTWELL et al. (1947) waren unseres Wissens die ersten, die damit Experimentaltumoren angingen. Letztere Forschergruppe hat sich später um die Strukturabklärung der einzelnen Bestandteile des Podophyllins verdient gemacht (HARTWELL et al. 1950, 1951; SCHRECKER et al. 1953-1955). RUTSCHMANN et al. gelang 1959 die Öffnung des Laktonringes des Podophyllotoxins, vor allem von Säurehydraziden. Proresid arretiert Mitosen in der Metaphase, beein-

flußt den energieliefernden Stoffwechsel nach Untersuchungen in der WARBURG-Apparatur nicht, hemmt jedoch das Wachstum verschiedener Experimentaltumoren (STÄHELIN et al.).

Klinische Erfahrungen und Berichte über die Verwendung des Proresid als Zytostatikum sind zahlreich (s. LETTRÉ). HUBACHER kommt das besondere Verdienst zu, an einem ausgedehnten Krankenmaterial durch statistisch wohl geplante Untersuchungen gezeigt zu haben, daß radiologisch-zytostatische Kombinationsbehandlung mit Proresid zu wesentlicher Steigerung der alleinig radiologischen Heilungsziffern führt. Auch HALAMA fand das Präparat zur Kombinationsbehandlung wegen der geringen hämapoetischen Nebenwirkungen besonders geeignet.

STÄHELIN et al. fanden 50 % Tumorinhibition nach intraperitonealer Applikation von 65 mg/kg am Tag nach der Überimpfung des CROCKER-Sarkoms. Nach WISKEMANN setzt eine Proresid-Vorbehandlung den Effekt einer Strahlenbehandlung des HARDING-PASSEY-Melanoms signifikant herab.

II.C. Der Antimetabolit 5-Fluoruracil

Die Antimetaboliten entfalten ihre zytostatische Wirkung durch kompetitive Hemmung essentieller Substanzen des Zellstoffwechsels, denen sie in ihrer Struktur sehr ähneln. Durch Verdrängung und unphysiologischen Ersatz lebenswichtiger Faktoren und Bausteine des Zellmetabolismus (kompetitiver Stoffwechselantagonismus) kommt es zur Bildung biochemisch inaktiver Enzym-Substrat-Komplexe, die entsprechende Stoffwechselstörungen und konsekutiv den Untergang von Tumorzellen zur Folge haben. Antimetaboliten des Nukleinsäurestoffwechsels sind meist Analoge der Purin- und Pyrimidinbasen, essentieller Aminosäuren und Antagonisten der Cofermente, die die Synthese dieser Bausteine katalysieren. Nach D. M. SHAPIRO haben Tumorzellen im allgemeinen eine geringere Fermentaktivität als normale Zellen, die gleiche Konzentration eines Antimetaboliten schädigt daher neoplastische Zellen eher, weil ihnen gegenüber die relative Konzentration des Antimetaboliten höher ist.

Experimentell mit der Kombination von ionisierender Bestrahlung mit einem Antimetaboliten haben LOWRY, SARTORELLI et al., DELIHAS et al.,DJORDJEVIC, HUMPHREY et al., ERIKSON et al., GITLIN et al., BERRY et al., KLIGERMAN et al., MARTIN et al., GHYS et al. und LOKEN et al. gearbeitet. Aus deren Mittei-

lungen möchte man mit aller Vorsicht schließen, daß die kombinierte Strahlen-Antimetaboliten-Behandlung im Tierexperiment bezüglich der Heilungsmöglichkeiten von Impftumoren mehr verspricht als etwa die kombinierte Strahlen-Alkylantien-Behandlung (RINGLEB 1967).

In klinischen Berichten über kombinierte Strahlen-Antimetaboliten-Behandlung (BRENNAN et al., CARPENDER et al., CONDIT et al., DALY et al., GOLLIN et al. 1962, 1964 a-c, HALL et al., HOWE et al., VELASCO et al., WILLETT et al.) fällt auf, daß im Gegensatz zu entsprechenden Berichten über die Kombination von Strahlenbehandlung mit anderen Zytostatika sehr auf die Möglichkeit der Einsparung von Strahlendosis durch die Kombinationsbehandlung hingewiesen wird. An einigen Stellen (FLETCHER et al., HOWE et al., RINGLEB 1967) wird allerdings bemerkt, daß die Strahlendosis nicht eingespart werden kann, sondern eingespart werden muß, da auch die Strahlentoleranzgrenze der normalen Tumorumgebung gesenkt würde.

BOLLAG (1957) berichtete über eine Hemmung des Tumorwachstums um etwa 50 % nach 40 mg/kg 5-Fluoruracil, von einer nahezu vollständigen nach 60 mg/kg. Nach demselben Autor hat 5-Fluoruracil eine hemmende Wirkung auf sämtliche hämapoetischen Systeme. Die Substanz wurde von DUSCHINSKY et al. 1957 erstmals synthetisiert. Sie ist ein Pyrimidinantagonist. Erste Laboratoriumsberichte über Tumorhemmung und Toxizität stammen ausdem gleichen Jahr von HEIDELBERGER et al. (s. PLATTNER 1964).

III. Allgemeines zu den Versuchsanordnungen

III.A. Applikation der Zytostatika

Der Vergleich der onkolytischen Aktivität verschiedener Zytostatika untereinander erfolgt nach einem Vorschlag von DRUCKREY et al. (1963) nicht mehr, wie bislang üblich, mit Hilfe des "therapeutischen Index" (DL_5:DC_{95}), sondern mit Hilfe der "therapeutischen Einheit" (TE). 1 TE = 1 % der DL_{50}. Die DL_{50} für Mäuse beträgt bei intraperitonealer Applikation für Endoxan nach LANE 300 mg/kg (1 TE = 3 mg/kg). Für Natulan gab die Herstellerfirma (Hofmann-La Roche AG, Basel) 580 mg/kg an (1 TE = 5,8 mg/kg). Für Proresid (Podophyllinsäuremethylhydrazid) lautete die Angabe der Herstellerfirma (Sandoz AG, Basel) auf 280 mg/kg (1 TE = 2,8 mg/kg), für 5-FU (Hofmann-La Roche AG, Basel) 188 mg/kg (1 TE = 1,88 mg/kg). STECKENMESSER hat diese Zahlen als für die Zwecke unserer Arbeitsgruppe hinreichend genau überprüft.

Die Stammlösungen aus den Originalampullen der Zytostatika wurden mit Nährlösungen so verdünnt, daß die für das einzelne Tier nach dessen Körpergewicht notwendige Menge an Substanz in 0,2 ml zur Verfügung stand. Dabei wurde als Hilfsmittel das in Abbildung 1 dargestellte Diagramm benutzt.

Die Flüssigkeitsmengen wurden aus Tuberkulinspritzen mit Intrakutannadeln injiziert. Um zu gewährleisten, daß beobachtete Effekte nicht auf den Einfluß des Injektionstraumas zurückzuführen wären, wurden "unbehandelte Kontrollen" und "nur bestrahlte Tiere" jeweils an den Tagen, an denen bei entsprechenden Parallelversuchen in Kombinationsbehandlungsgruppen intraperitoneale Injektionen durchgeführt wurden, 0,2 phys.NaCl i.p. injiziert. Bei simultaner Kombinationsbehandlung wurden die Zytostatika 30 bis 60 min nach der Bestrahlung gegeben.

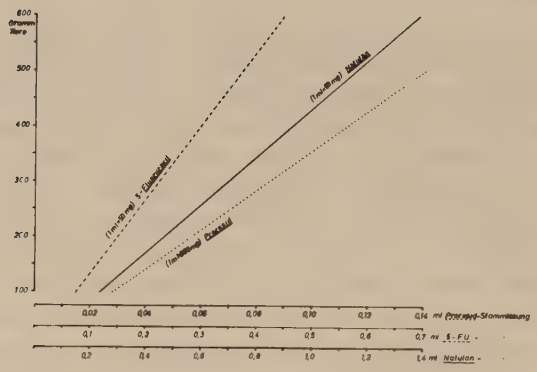


Abb. 1: Aus dem aufgestellten Diagramm geht hervor, wieviel ml Stammlösung aus einer Originalampulle zur Herstellung einer 20 TE-Lösung für das Gesamtgewicht einer Tiergruppe in einer Tuberkulinspritze aufgezogen werden müssen. Diese Menge wird mit phys. NaCl verdünnt auf Tierzahl x 0,2 ml. Dann befinden sich in 0,2 ml 20 TE für das Einzeltier. 1 ml dieser 20-TE-Lösung verdünnt mit 0,5 ml phys. NaCl ergibt eine 13,3-TE-Lösung, verdünnt mit 1 ml phys. NaCl eine 10-TE-Lösung, mit 1,5 ml eine 8-TE-Lösung, mit 2 ml eine 6,6-TE-Lösung und mit 5 ml eine 3,3-TE-Lösung, wobei sich immer in 0,2 ml die Dosis für das Einzeltier befindet.

III.B. Bestrahlungsanlage

Verwandt wurde eine als Tierbestrahlungsapparatur nach den Angaben von BARTH et al. (1964a) so umgebaute Materialprüfanlage MG 150 der Firma C.H.F. Müller, Hamburg, daß damit tierexperimentelle Untersuchungen aller Art in den Energiebereichen von 25 - 150 kV ideal möglich sind. Durch eine in den Röhrenstromkreis geschaltete Dosisintegrationsvorrichtung des Simplex-Dosimeters (Physikalisch-Techn. Werkstätten, Freiburg/Brsg.) wird der Röhrenstrom automatisch abgeschaltet, sobald eine gewünschte eingestellte Dosis in einer Mikroschlauchkammer (Faktor 5,5) erreicht

ist. Röhre MÖD 150 Be. Bedingungen: 1. 85 kV, 15 mA, Filter 1,25 mm Al, HWD 1,7 mm Al; 2. 150 kV, 11,5 mA, Filter 0,5 mm Cu, HWD 0,65 mm Cu.

III.C. Tiermaterial

Es wurden weibliche NMRI-Mäuse aus einem Gruppeninzuchtstamm der Tierzuchtanstalt Ivanovas, Kisslegg/Allgäu, bezogen. Die Tiergewichte betrugen bei Anlieferung 18 ± 2g. Zur Akklimatisierung wurden die Tiere gehalten, bis sie 21 - 24 g wogen. Haltung von jeweils 10 - 15 Mäusen in Makrolon-Käfigen, Typ 3 (JUNG), mit Deckeln aus verzinktem Stahldraht. Die Einstreu bestand aus Hobelspänen; zweimal wöchentlich wurden die Tiere in frische Kästen umgesetzt. Ernährung mit "sniff"-Trockenmischfutter M 15 (Futtermühle Plange, Soest/Westf.) aus entsprechenden Vertiefungen der Käfigdeckel. Wasser ad libitum aus Plastiktrinkflaschen. Um Epidemien vorzubeugen wurden die Kästen zweimal wöchentlich, die Käfigdeckel einmal wöchentlich in 1%-iger Trichlorol-Lösung gewaschen und sterilisiert, die Plastik-Trinkflaschen und Trinkröhrchen bei jedem Wechsel mit 0,1 %-iger Trichlorol-Lösung keimfrei gemacht. Dem Trinkwasser wurde stets 0,005 % Chloramin zugesetzt. Pinzetten, Gummihandschuhe etc. wurden mit 0,5%-iger Zephirol-Lösung behandelt. Der Tierstall durfte nur in entsprechender Arbeitskleidung betreten werden. Die Hände waren vor und nach jedem Hantieren mit Tieren mit Tego zu waschen. Durch thermostatische Kontrolle wurde die Lufttemperatur im Tierstall auf konstant 22 - 25° gehalten. Kennzeichnung der Tiere erfolgte mit Karbolfuchsin an Extremitäten, Kopfmitte und Schwanzwurzel. Zytostatikainjektionen und Bestrahlungen erfolgten nachmittags und abends, um einen evtl. Einfluß der Tagesperiodik auf die Versuchsergebnisse einzuschränken (ASCHOFF).

III.D. Tumormaterial

Das Mäusesarkom 180 wurde 1915 von CROCKER gefunden, galt zunächst als Mammakarzinom, wurde nach vielen subkutanen Transplantationen ein Sarkom und hat sich seitdem nicht mehr verändert (SUGIURA 1961). Nach SUGIURA (1934, 1936, 1937) töten transplantierte Tumoren ihre Träger vom Ende der zweiten Woche nach der Transplantation an durch Toxämie und Kachexie, wobei sie meistens durch Kolliquationsnekrose zentral zerfallen. Ulcerierte Tumoren können sich infizieren und vollkommen verschwinden (Spontanheilung).

Andere schwinden auch ohne offensichtliche Infektion (Spontanregression). Die Häufigkeit beider Vorgänge läge zusammen nach SUGIURA bei 11 %. Die Angehrate gibt er mit 80 - 90 % an. Das CROCKER-Sarkom bildet keine Metastasen, wäre vom Kliniker als semimaligne (v. ALBERTINI) zu bezeichnen (RINGLEB 1967). Seine strahlentherapeutische Heilbarkeit wurde von SUGIURA (1937) bewiesen; die Heilungsraten betrugen 50 % bei 1000 R, 75 % bei 1500 R und 100 % bei 2000 R. Nach REILLY et al. gehört das Mäusesarkom 180 zu den Tumoren, an denen im SLOAN-KETTERING-Institut for Cancer Research, New York, seit 1947 25000 Substanzen auf ihre geschwulsthemmende Wirkung untersucht wurden. Von diesen seien 14 als gegen den Tumor positiv wirksam gefunden worden, d.h. nach 7 intraperitonealen Gaben, beginnend 24 Stunden nach Implantation von 8 mg Sarkomgewebe, konnte völlige Hemmung oder Tumorwachstum bis nur zu einem Viertel des Kontrolldurchmessers registriert werden. Nach OETTEL et al. steht das CROCKER-Sarkom etwa in der Mitte der chemotherapeutischen Beeinflußbarkeit. Aus den Unterkapiteln über die hier zu besprechenden Zytostatika Endoxan, Natulan, Proresid und 5-FU ist zu ersehen, daß diese Substanzen gegen das Mäusesarkom 180 sämtlich als inhibierend wirksam gefunden wurden.

Aus unserer Arbeitsgruppe wurde früher von RINGLEB (1967, 1968) schon mit dem CROCKER-Sarkom gearbeitet. Er fand in 10 Impfterminen Angehraten zwischen 77,8 und 96,1 %. Bei seinen 376 unbehandelten Kontrolltieren beobachtete er spontane Regressionen in 3,7 %. Die Häufigkeit der spontanen Heilung zwischen seinen Impfserien war statistisch signifikant verschieden. In seinen Versuchsgruppen teilt er daher nicht nur die absoluten Absterbe- und Heilungsquoten mit, sondern korrigiert diese auch nach den Spontanabsterbe- und -heilungsraten der parallel laufenden Kontrollreihen. Er kommt so zu korrigierten Absterberaten (= Tote weniger als im Kontrollversuch) und zu korrigier-

ten Heilungsraten (= Geheilte mehr als im Kontrollversuch).

III.E. Statistische Methode

Der Vergleich zweier Prozentsätze von Ereignissen erfolgt im t-Test nach der Formel

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p_1\,(100-p_1)}{N_1} + \frac{p_2\,(100-p_2)}{N_2}}}\,;$$

wobei N_1 und N_2 = Anzahl der Messwerte, p_1 und p_2 = Prozentsätze.

IV. Spezielle Versuchsanordnungen

IV.A. Anordnung zur Beobachtung der Auswirkung zytostatischer Nachkuren auf den Ablauf der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes nach Applikation einer nekrotisierenden Strahlendosis

RAUSCH et al. stellten fest, daß bei Teilbestrahlung von Mäuseschwänzen der individuell gestreute zeitliche Reaktionsablauf von Dosis und Feldgröße abhängig ist. RINGLEB (1967, 1968) hat die lokalen Reaktionen der teilbestrahlten Schwänze in folgende Stadien eingeteilt (s. Abbildung 2).

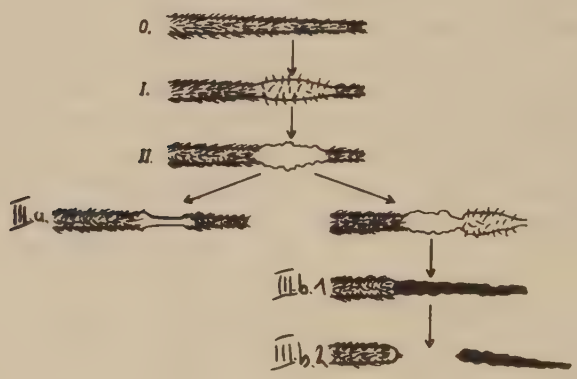


Abb. 2

I.	Äußerlich trockene Reaktion (Erythem, Oedem, Aufstellen der Schwanzhaare).
II.	Exsudative Reaktion (Erosion, Krustenbildung).
III.a.	Narbige Ausheilung ohne Amputation.
III.b.1	Nekrose (nach Stauungsoedem distal am Schwanz beginnend, schließlich auf den bestrahlten Abschnitt übergreifend).

III.b.2 Spontanamputation.

Das Stadium III.a. stellt den Ausheilungszustand bei Tieren dar, bei denen nach der exsudativen Reaktion keine Nekrose eintritt. Nach dem gleichen Stadienschema haben wir die Schwanzbefunde jeden 3. Tag bis zum 70. Tag post radiationem registriert.

Zur Bestrahlung wurden die Mäuse mit Evipan narkotisiert und dann auf jeder Seite einer einen Käfig unterteilenden Plexiglasbank so gelagert, daß jeweils der Übergang vom proximalen zum mittleren Drittel auf die Bankmitte zu liegen kam. Ein 4 mm dicker Walzbleideckel mit einem 1 cm breiten Schlitz über der Mitte der Plexiglasbank verschloß den Kasten von oben her. Röhre MÖD 150, 85 kV, Filter 1,25 mm Al, HWD 1,7 mm Al, Röhrenfokus 12 cm oberhalb der Plexiglasbrücke, Fokus-Schwanzmitten-Abstand 11,8 cm, Dosisleistung 918 R/min, Bestrahlungszeit für 8000 R 8'43". Da nach der Halbwertdicke die Dosis an der Schwanzunterseite (gleich 3 mm Gewebstiefe) bei 85 % liegt, durfte die Durchstrahlung der 1 cm breiten Schwanzabschnitte als homogen bezeichnet werden. Die Ganzkörperdosis bei dieser Teilschwanzbestrahlungsanordnung lag bei 0,3 % der Schwanzdosis (RINGLEB 1967).

Die Zytostatika wurden in Form von 9 Tage dauernden Kuren zu je 5x8,3 TE im 48-Stunden-Rhythmus gegeben, zwischen denen je 10 Tage Pause lagen; die 1. intraperitoneale Injektion erfolgte am Tage nach der Bestrahlung. Im ganzen erhielten die Tiere bis zum 66. Tag nach der Bestrahlung 167 TE in 20 gleichen Einzelportionen.

IV.B. Methodik der zytostatischen und kombiniert radiologisch zytostatischen Behandlung von CROCKER-Sarkom-Mäusen

Spendertiere[1] enthielten intramuskulär im Hinterlauf implantierte Tumoren. Tötung durch Chloroform, Übergießen der Tumorgegend mit Alkohol, Zurückklappen der Haut, stumpfes Herauspräparieren des Tumors, Zerschneiden in große Stücke, Entfernung makroskopisch nekrotischer Partien,

---

1) Für deren freundliche Bereitstellung danken wir den Farbwerken Hoechst AG, Herrn Dr. Gericke

Zerkleinern in der Embryonenquetsche, Mörsern, Aufschwemmung von einem Teil Tumorbrei in sechs Teilen HANKscher Lösung, Zugabe von 0,1 ml Hostamycin-Originallösung auf je 3 ml Tumorsuspension, Aufbewahrung dieser unter Körpertemperatur in einem Wärmeschrank bis zum Ende der Implantationen, alles unter sterilen Kautelen. Die Empfängertiere erhielten Äthernarkose, Desinfektion der Injektionsstelle zwischen Nacken und thorakalem Gibbus, Eingehen mit grober Kanüle, Stichrichtung cranio-caudal, Injektion von 0,05 ml Tumorsuspension subcutan in Rückenmitte über dem thorakalen Gibbus.

Vom Impftag an wurden die Tiere täglich auf entstandene Tumoren hin palpiert. Nach RINGLEB (1967) wurden die gefundenen Geschwülste in 5 Größenklassen eingeteilt: I = eben fühlbare Resistenz; II = reiskorngroß (2-5mm); III = erbsgroß (5-8mm); IV = bohnengroß (8-15mm); V = größer als IV. Als "behandlungswürdig" wurden Tumoren angesehen, nachdem sie 48 Stunden als im Stadium II befindlich registriert worden waren. Ein knappes Drittel befand sich dann schon im Stadium III. Auf diese Weise sollte vermieden werden, daß entzündliche Infiltrate fälschlicherweise für Malignome gehalten wurden. Als behandlungswürdig wurden ferner nur Tumoren angesehen, die bis zum Anfang der 3. Woche nach der Impfung die übrigen Bedingungen erfüllt hatten. Bei Behandlungsbeginn wurden Gewicht und Tumorklasse festgestellt, dann vom 10. Tag danach jeden 3. Tag bis zum 94. Tag, also über ein Vierteljahr hinweg. Als geheilt registrierten wir ein Tier, wenn an der einstigen Tumorstelle keine auf einen Resttumor verdächtige Resistenz mehr palpabel war, definierten somit dieses Kriterium schärfer als DRUCKREY et al. (1963).

Zur Bestrahlung steckten die nicht narkotisierten Tumortiere in einem halbröhrenförmigen, zweiteiligen Zinkblechkäfig, dessen zusammenschiebbare Teile so ausgeschnitten waren, daß der dorsal gelegene Tumor als einziger Tierteil herausragen konnte. Der Käfig wurde auf eine mechanisch hebbare Platte hinter 1 cm Bleiwand gestellt und so hochgefahren, daß die Oberkante der Zinkblechumhüllung des Käfigs mit der Oberkante der Bleiwand nach Wasserwaage

horizontal übereinstimmte. Auf dem Tumor lag die Normalkammer des Simplexdosimeters. Ein 3,5 ⌀ cm-Rundtubus wurde an einer anderen Seite der Bleiwand so angesetzt, daß sein Zentralstrahl zwischen Tumor und Meßkammer hindurchging (s. Abbildung 3).

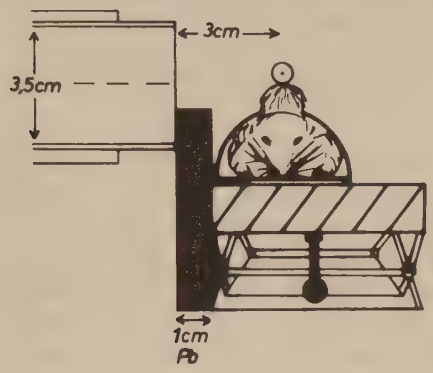


Abb. 3: Anordnung zu tantialer Tumorbestrahlung. Über dem Tumor, der als einziger Teil des Trägers sich außerhalb des Strahlenschutzes der Bleiwand befindet, liegt die Meßkammer. Der Zentralstrahl geht zwischen Tumor und Meßkammer hindurch.

Röhre MÖD 150, 150 kV, HWS 0,65 mm Cu, Fokus-Tumormitten-Abstand 10,8 cm, Dosierung nach Vorwahl mit der mitmessenden Kammer. Die Homogenität der Dosisauslastung im Tumor wurde gewährleistet, indem an jedem Bestrahlungstag die Hälfte der geplanten Dosis von links, die andere Hälfte von rechts gegeben wurde. Nach PFEIFF (1965) sowie RINGLEB (1967) ist bei dieser Anordnung die Streustrahlenbelastung des Ganzkörpers weniger als 1 % der Tumordosis, kann somit bei den von uns nur applizierten 5x300 R die Absterberate der Tumorträger nicht beeinflussen.

Bestrahlt wurde vom Tage der Behandlungswürdigkeit an im 48-Stunden-Rhythmus 5 mal, d.h. insgesamt 9 Tage lang. In gleicher Weise wurde bei zytostatischer Behandlung intraperitoneal fraktioniert. Bei Kombinationsbehandlung wurde das Zytostatikum stets 30-60 Minuten nach der Bestrahlung

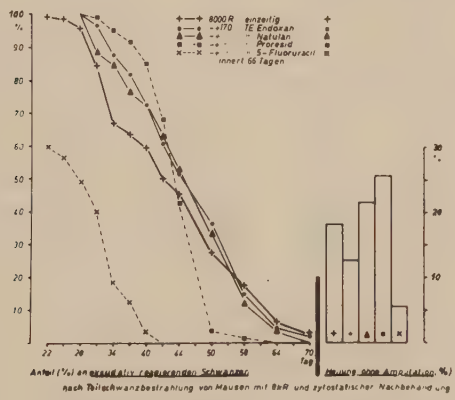
gegeben. Die "nur bestrahlten" und Kontrolltiere erhielten an 5 Tagen 0,2 ml phys. NaCl intraperitoneal. Die Tumoren der "nur zytostatisch Behandelten" und Kontrolltiere wurden an den 5 Tagen am Tumorgrund mit der Pinzette leicht gequetscht, wie dies den bestrahlten Tumoren beim Zusammenschieben des Bestrahlungskäfigs geschah.

V. Versuche und Ergebnisse

V.A. Beobachtung der Auswirkung zytostatischer Nachkuren auf den Ablauf der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes nach Applikation einer nekrotisierenden Strahlendosis

Die eigenen Versuche wurden von März bis Mai 1967 durchgeführt.

In Tabelle 1 sind für den 10. - 88. Tag nach Applikation von 8000 R auf ein 1 cm langes mittleres Schwanzstück für die nur bestrahlte Versuchsgruppe und 4 Gruppen mit zusätzlicher kurweiser zytostatischer Medikation von 167 TE die absoluten Zahlen für die Reaktionsstadien angegeben, in denen die Schwänze sich befanden. Tabelle 2 zeigt die davon abzuleitenden Relativwerte. In der linken Hälfte der Abbildung 4 sind die aus Tabelle 2 zu entnehmenden Prozentsätze für die sich im exsudativen Reaktionsstadium befindlichen Schwänze graphisch dargestellt. Tabelle 3 gibt eine Aufstellung der Irrtumswahrscheinlichkeiten



Anteil (%) an exsudativ reagierenden Schwänzen

Häufung nach Amputation (%)

nach Teilschwanzbestrahlung von Mäusen mit 8000 R und zytostatischer Nachbehandlung

Tab. 1: Kurweise zytostatische Nachbehandlung nach 8000 R Teilschwanzbestrahlung mit je167 TE Endoxan, Natulan, Proresid und 5-FU. Absolute Zahlen.
Stadien: I = Oedem; II = Exsudation; IIIa = narbige Abheilung, IIIb1 = Nekrose, IIIb2 = Spontanamputation.

Tage nach Bestrahlung		10.	13.	16.	19.	22.	25.	28.	31.	34.	37.	40.	43.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.
8000 R	I	140		58		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	-		82		139	138	134	118	94	89	83	70	64	39	24	9	4	1	1	-
N = 140	IIIa	-		-		1	2	6	13	20	23	24	24	24	24	25	26	26	26	26	26
	IIIb1	-		-		-	-	-	9	21	22	21	26	29	29	10	15	2	2	2	-
	IIIb2	-		-		-	-	-	-	5	6	12	20	23	48	81	90	108	111	111	114
8000 R +	I	141		73		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE Endoxan	II	-		68		141	141	141	136	123	115	102	85	72	51	21	6	3	3	-	-
N = 141	IIIa	-		-		-	-	-	2	10	15	17	17	17	18	18	18	18	18	18	18
	IIIb1	-		-		-	-	-	2	5	6	13	24	21	18	24	12	7	6	4	-
	IIIb2	-		-		-	-	-	1	3	5	9	15	31	54	78	105	113	114	119	123
8000 R +	I	51	51	26	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE Natulan	II	-	-	25	50	51	51	51	45	43	39	37	32	27	17	6	2	-	-	-	-
N = 51	IIIa	-	-	-	-	-	-	-	6	8	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	IIIb1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	3	13	18	16	10	-	-	-
	IIIb2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	7	10	10	16	22	30	40	40	40
8000 R +																					
167 TE Proresid	I	59	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N = 59	II	-	8	59	59	59	59	59	58	56	54	50	40	25	2	1	-	-	-	-	-
	IIIa	-	-	-	-	-	-	-	1	3	5	9	10	12	13	14	15	15	15	15	15
	IIIb1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	11	-	-	-	-	-	-	-
	IIIb2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	11	44	44	44	44	44	44	44
8000 R +	I	51	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE 5-FU	II	4	26	50	44	33	31	27	22	10	7	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N = 55	IIIa	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	IIIb1	-	-	5	11	22	21	21	18	19	15	16	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	IIIb2	-	-	-	-	-	3	7	12	23	30	34	42	52	52	52	52	52	52	52	52

Tab. 2: Kurweise zytostatische Nachbehandlung nach 8000 R Teilschwanzbestrahlung mit je 167 TE Endoxan, Natulan, Proresid und 5-FU. Prozentzahlen.
Stadien: I = Oedem; II = Exsudation; IIIa = narbige Abheilung, IIIb1 = Nekrose, IIIb2 = Spontanamputation.

Tage nach Bestrahlung		10.	13.	16.	19.	22.	25.	28.	31.	34.	37.	40.	43.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.
8000 R	I	100		41,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	-		58,6		99,1	98,6	95,7	84,3	67,1	63,6	59,3	50,0	45,7	27,9	17,2	6,4	2,9	0,7	0,7	-
N = 140	IIIa	-		-		0,7	1,4	4,3	9,3	14,3	16,4	17,1	17,1	17,1	17,1	17,9	18,6	18,6	18,6	18,6	18,6
	IIIb1	-		-		-	-	-	6,4	15,0	15,7	15,0	18,6	20,7	20,7	7,1	10,7	1,4	1,4	1,4	-
	IIIb2	-		-		-	-	-	-	3,6	4,3	8,6	14,3	16,4	34,3	57,3	64,3	77,1	79,3	79,3	81,4
8000 R +	I	100		51,7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE	II	-		48,2		100	100	100	96,5	87,2	81,6	72,3	60,3	51,1	36,2	14,9	4,3	2,1	2,1	-	-
Endoxan	IIIa	-		-		-	-	-	1,4	7,1	10,6	12,1	12,1	12,1	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8
N = 141	IIIb1	-		-		-	-	-	1,4	3,5	4,3	9,2	17,0	14,9	12,8	17,0	8,5	5,0	4,3	2,8	-
	IIIb2	-		-		-	-	-	0,7	2,1	3,5	6,4	10,6	22,0	38,3	55,3	74,5	80,1	80,9	84,4	87,2
8000 R +	I	100	100	51,0	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE	II	-	-	49,0	98,0	100	100	100	88,2	84,3	76,5	72,5	62,7	52,9	33,3	11,8	3,9	-	-	-	-
Natulan	IIIa	-	-	-	-	-	-	-	11,8	15,7	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6
N = 51	IIIb1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-	2,0	5,9	25,5	35,3	31,4	19,6	-	-	-
	IIIb2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,9	13,7	19,6	19,6	31,4	43,1	58,8	78,4	78,4	78,4
8000 R +	I	100	86,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE	II	-	13,6	100	100	100	100	100	98,3	94,9	91,5	84,7	67,8	42,4	3,4	1,7	-	-	-	-	-
Proresid	IIIa	-	-	-	-	-	-	-	1,7	5,1	8,5	15,3	16,9	20,3	22,0	23,7	25,4	25,4	25,4	25,4	25,4
N = 59	IIIb1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,9	18,6	-	-	-	-	-	-	-
	IIIb2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,4	18,6	74,6	74,6	74,6	74,6	74,6	74,6	74,6
8000 R +	I	92,7	52,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167 TE	II	7,3	47,3	90,9	80,0	60,0	56,4	49,1	40,0	18,2	12,7	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-FU	IIIa	-	-	-	-	-	-	-	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
N = 55	IIIb1	-	-	9,1	20,0	40,0	38,2	38,2	32,7	34,5	27,3	29,1	18,2	-	-	-	-	-	-	-	-
	IIIb2	-	-	-	-	-	5,5	12,7	21,8	41,8	54,5	61,8	76,4	94,5	94,5	94,5	94,5	94,5	94,5	94,5	94,5

Tab. 3: Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem t-Test für die Prozentsätze (Tab. 2) der im Stadium II (Exsudation) befindlichen Schwänze der Kontrollen zu denen der kombinierten Versuchsgruppen. $P < 0{,}01$ bedeutet Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 %, $P < 0{,}1$ Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 10 % etc.

		16.	22.	25.	28.	31.	34.	37.	40.	43.	46.	52.	64.	70.	76.
Endoxan	P<			0,2	0,02	0,05	0,01	0,01	0,02	0,1	0,4				
Natulan	P<			0,2	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1	0,2					
Proresid	P<			0,2	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,7				
5-FU	P<	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,6

nach dem t-Test für die Häufigkeit der exsudativen Stadien nach reiner Teilschwanzbestrahlung gegenüber Teilschwanzbestrahlung mit zytostatischer Nachbehandlung mit den 4 verschiedenen Medikamenten. Es wird ersichtlich (Abbildung 4, Tabelle 3), daß nicht nur durch Endoxan der Ablauf des exsudativen Stadiums in der 5. und 6. Woche nach einer Bestrahlung mit einer teils nekrotisierenden Dosis mit IW kleiner als 5 % verzögert wird, wie dies RINGLEB (1967) feststellte, sondern auch durch Natulan in der 5. Woche, durch Proresid in der 5. und 6. Woche. Durch kurweise Nachbehandlung mit 5-FU hingegen wird der Ablauf des exsudativen Stadiums gegenüber der reinen Teilschwanzbestrahlung beschleunigt, statistisch nachweisbar von der 3. Woche post radiationem an, zu einer Zeit also schon, in der erst 42 TE appliziert worden waren.

Die rechte Hälfte der Abbildung 4 zeigt die Prozentsätze der narbigen Abheilung ohne Amputation (Stadium III.a.) in graphischer Darstellung. Für Endoxan, Natulan und Proresid sind die diesbezüglichen Zahlen (aus Tabelle 2) statistisch nur mit t kleiner als 0,2 - 0,7 abzugrenzen, also nicht zu sichern. Dagegen führt die Nachbehandlung mit 5-FU zu einer gesichert geringeren Zahl narbiger Abheilungen als die alleinige Teilschwanzbestrahlung (P kleiner als 0,01). Die Beschleunigung des Ablaufes des exsudativen Stadiums unter Nachbehandlung mit 5-FU führte demnach zu einer Erhöhung der Defektheilungen (Spontanamputationen, III.b.2).

Nicht alle für die Versuche angezeigten Tiere überlebten bis zum 88. Tag post radiationem. Die Absterberaten waren in der reinen Bestrahlungsgruppe, deren Tiere 20x0,2 ml phys. NaCl intraperitoneal erhielten, 10 von 150 = 6,7 %, nach kurweiser zytostatischer Nachbehandlung mit 20x8,3 TE Endoxan 7 von 148 = 4,7 %, nach Natulan 9 von 60 = 15,0 %, nach Proresid 1 von 60 = 1,7 % und nach 5-FU 5 von 60 = 8,3 %. Tabelle 4 zeigt die mittleren Gewichtszunahmen in den 5 Versuchsgruppen bis zum 46. und bis zum 58. Tag post radiationem. Die geringste Gewichtszunahme und die höchste

Tab. 4: Mittlerer Gewichtszuwachs der Teilschwanzbestrahlungstiere mit und ohne zytostatische Nachbehandlung

	Mittleres Körpergewicht ante radiationem	Mittleres Körpergewicht 46. Tag post rad.	Mittleres Körpergewicht 58. Tag post rad.
Nur 8000 R	23,9 g	+ 5,9	+ 7,5
- + 20 x 8 TE Endoxan	24,1	4,6	8,5
- + Natulan	25,1	4,3	5,4
- + Proresid	24,1	6,3	6,7
- + 5-FU	24,5	6,0	7,1

Absterberate sind unter Natulan zu verzeichnen, was den geringsten verlängernden Effekt auf die exsudative Reaktion hatte. Die Absterberate und der mittlere Gewichtszuwachs von 5-FU liegen keinesfalls außerhalb der Grenze, der durch die anderen drei Zytostatika bedingten. Dies kann als Ausdruck dafür angesehen werden, daß die grundsätzlich verschiedene Reaktion der Mäuseschwänze auf 5-FU gegenüber den anderen drei geprüften Zytostatika nicht parallel einer stärkeren Beeinträchtigung der Gesamttiere geht. In ähnlicher Weise hat auch STECKENMESSER (1968) keine Relation zwischen der Wertigkeit der vier Zytostatika in einigen synzytolytischen Versuchen finden können.

Als Fazit ist demnach festzuhalten, daß durch die beiden Alkylantien und durch das Antimitotikum der Übergang vom exsudativen Reaktionsstadium in seine Folgezustände in der 4-6. Woche post radiationem nach Teilbestrahlung des Mäuseschwanzes mit einer teilweise nekrotosierenden Dosis verzögert wurde, ohne daß der Endausgang, also Heilung mit oder ohne Defekt (Amputation) wesentlich beeinflußt worden wäre. Nachbehandlung mit 5-FU hingegen verursacht einen beschleunigten Ablauf des exsudativen Stadiums, worauf praktisch sämtliche Schwänze spontan amputieren. Die zytostatische Nachbehandlung hat in jedem Fall zu einer statistisch nachweisbaren Störung des spontanen Ablaufs der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes geführt.

V.B. Beobachtungen am CROCKER-Sarkom der Maus nach zytostatischer und kombiniert zytostatisch-radiologischer Behandlung

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Verwendung der insgesamt 1160 in diesem Versuch bearbeiteten Tiere. Die mittlere Angehrate unserer vom Juni bis Oktober 1967 angesetzten Impfserien war 85,8 %.

Wie Tabelle 6 zeigt, stimmen die Heilungs- und Absterberaten der 215 unbehandelten, d.h. nur mit 5x0,2 ml. phys. NaCl intraperitoneal und 5 leichten Quetschungen der Tumoren angegangenen Kontrolltiere aus den 6 Impfterminen nicht befriedigend überein. Ohne den Tatsachen Zwang anzutun, lassen sich aber jeweils die 114 Kontrolltiere aus den Impfterminen I + II und die 101 Kontrolltiere aus den Impfterminen III - VI zusammenfassen. Zu einer solchen Unterteilung des Kontrollmaterials besteht eine sachliche Verpflichtung, denn die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen den differenten Absterberaten der beiden gebildeten Kontrollgruppen A und B betragen bis nahe an das Ende der 6. Woche nach Feststellung der Behandlungswürdigkeit unter 5 % (Tabelle 6). Die Heilungs- und Absterberaten der beiden Kontrollgruppen verwenden wir im Folgenden zur Korrektur der Heilungs- und Absterberaten der Versuchsgruppen. Die Kontrollgruppe A ist dabei zuständig für diese Versuche mit 5x3,3 und 5x8 TE der Zytostatika alleine, die Kontrollgruppe B für 5x16 TE der Zytostatika alleine und 5x3,3 bzw. 5x8 TE kombiniert mit 5x300 R.

In den Tabellen 7 - 14 sind die Ergebnisse der Versuche mit alleiniger zytostatischer und kombiniert radiologisch-zytostatischer Behandlung in Form der korrigierten Heilungs- und Absterberate niedergelegt. Die Abbildungen 6 - 8 stellen die Werte von der 3. - 14. Woche nach Behandlungsbeginn dar.

Tab. 5:

Impftermin	N	Angehrate	Versuchsgruppen		Versuchs-tiere	Verwurf-tiere	Spender-tiere	Tumor-tiere
I. 14.6.67	400	86,5 %	84 Kontrollen 50 3,3 TE Natulan 49 8 TE Natulan 51 3,3 TE Proresid	50 8 TE Proresid 34 3,3 TE 5-FU 27 8 TE 5-FU	345	1	-	346
II. 8.8.67	100	85,0 %	30 Kontrollen 17 3,3 TE 5-FU	24 8 TE 5-FU	71	4	10	85
III.28.8.67	300	77,7 %	51 Kontrollen 17 3,3 TE Nat.+Rö 34 16 TE Natulan 17 3,3 TE Pror.+Rö	17 8 TE Prores.+Rö 34 16 TE Proresid 17 3,3 TE 5-FU+Rö 34 16 TE 5-FU	221	2	10	233
IV. 11.9.67	110	93,7 %	17 Kontrollen 17 8 TE Nat.+Rö 16 3,3TE Pror.+Rö	17 8 TE Prores.+Rö 17 3,3 TE 5-FU+Rö 17 8 TE 5-FU+Rö	101	2	-	103
V. 21.9.67	150	92,0 %	16 Kontrollen 17 3,3 TE Nat.+Rö 17 8 TE Nat.+Rö	17 3,3 TE Pror.+Rö 17 8 TE Pror.+Rö 16 8 TE 5-FU+Rö	100	33	5	138
VI. 4.10.67	100	90,0 %	17 Kontrollen 17 3,3 TE Nat.+Rö 17 8 TE Nat.+Rö	17 3,3 TE 5-FU+Rö 17 8 TE 5-FU+Rö	85	-	5	90
	1160	85,8 %	50 3,3 TE Natulan 49 8 TE 34 16 TE 51 3,3 TE + Rö 51 8 TE + Rö 51 3,3 TE Proresid 50 8 TE 34 16 TE 50 3,3 TE + Rö 51 8 TE + Rö	51 3,3 TE 5-FU 51 8 TE 34 16 TE 51 3,3 TE + Rö 50 8 TE + Rö 215 Kontrollen	923	42 davon: 37 Spätangeher oder falsche Lokalisation; 5 Exitus unter Bestrahlung oder Injektion.	30	995

Tab. 6: Absterbe- und Heilungsraten der Kontrollen in den 6 Impfterminen vom 10. - 94. Tag nach Feststellung der Behandlungswürdigkeit

Termin	N		Tag nach Feststellung der Behandlungswürdigkeit														
			10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
I	84	Geheilt %	1,2	2,4	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
		Tumorträger %	96,4	82,1	57,6	32,1	16,7	15,4	7,2	4,8	2,4	1,2	1,2	1,2	1,2	0	0
		Exitus %	2,4	15,4	38,8	64,3	79,8	81,0	89,3	91,7	94,0	94,0	94,0	94,0	94,0	95,2	95,2
II	30	Geheilt %	3,3	3,3	3,3	6,6	9,9	9,9	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
		Tumorträger %	80,0	76,7	70,1	56,7	36,7	20,0	13,3	3,3	3,3	0	0	0	0	0	0
		Exitus %	16,7	20,0	26,6	36,7	53,3	70,1	73,3	83,3	83,3	86,7	86,7	86,7	86,7	86,7	86,7
III	51	Geheilt %	0	0	0	0	0	2,0	2,0	0	0	0	0	0	0	2,0	5,8
		Tumorträger %	74,5	47,0	13,7	9,8	9,8	7,8	7,8	9,8	9,8	7,8	7,8	7,8	7,8	5,8	2,0
		Exitus %	25,5	53,0	86,3	90,2	90,2	90,2	90,2	90,2	90,2	92,2	92,2	92,2	92,2	92,2	92,2
IV	17	Geheilt %	0	0	0	0	0	0	5,9	5,9	5,9	4,9	5,9	5,9	11,8	17,6	17,6
		Tumorträger %	52,9	29,4	17,6	17,6	17,6	17,6	11,8	11,8	11,8	11,8	11,8	11,8	5,9	0	0
		Exitus %	47,1	70,6	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4	82,4
V	16	Geheilt %	0	0	0	0	0	0	0	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
		Tumorträger %	75,0	43,8	18,8	6,3	6,3	6,3	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0
		Exitus %	25,0	56,3	81,2	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7
VI	17	Geheilt %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tumorträger %	41,2	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9
		Exitus %	58,8	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1
I + II (A)	114	Geheilt %	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3	6,1	6,1	6,1	6,1	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
		Exitus %	6,1	16,7	36,0	57,0	72,8	78,1	81,1	89,5	91,2	92,1	92,1	92,1	92,1	93,0	93,0
III-VI (B)	101	Geheilt %	0	0	0	0	0	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	4,9	7,9
		Exitus %	34,7	63,4	86,1	90,1	90,1	90,1	90,1	90,1	90,1	91,1	91,1	91,1	91,1	91,1	91,1
P der Absterberaten von I + II gegen III - VI			0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,02	0,1	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7

Tab. 7: Von RINGLEB (1967) übernommene, nach den Kontrollen korrigierte Absterbe- und Heilungsraten nach 5 x 300 R und 5 x 500 R tangentialer Bestrahlung des CROCKER-Sarkoms, Behandlung der Tumorträger mit 5 x 3,3 TE, 5 x 8 TE und 5 x 16 TE Endoxan intraperitoneal sowie 5 x 300 R tangentialer Bestrahlung kombiniert mit 5 x 3,3 TE und 5 x 8 TE Endoxan.

Tage nach Behandlungsbeginn:

		N	10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x 300 R	%korr. Ex:	70	-	8,9	14,4	29,7	39,1	47,1	43,9	40,1	40,4	40,7	40,7	40,7	39,8	39,8	39,8
	%korr.San:		-0,6	-2,1	3,5	6,2	19,4	20,3	18,6	22,5	25,4	27,0	27,3	31,0	32,5	31,9	31,9
5 x 500 R	%korr. Ex:	48	0,8	9,6	16,6	34,7	47,0	53,7	47,1	47,6	49,4	51,1	51,1	51,1	49,6	49,6	49,6
	%korr.San:		0,6	2,8	7,3	26,5	39,1	39,3	34,7	41,3	47,5	46,3	45,2	44,6	44,6	44,0	44,0
5 x 3,3 TE Endoxan	%korr. Ex:	52	3,0	7,0	1,8	1,7	4,3	15,8	26,2	18,4	19,9	22,3	22,0	20,4	19,2	20,8	18,9
	%korr.San:		2,2	6,6	20,4	19,4	19,4	17,8	17,5	18,4	16,8	16,3	16,3	19,0	17,4	14,9	16,0
5 x 8 TE Endoxan	%korr. Ex:	54	4,9	8,9	11,4	17,1	20,1	29,4	34,5	30,8	28,9	29,1	30,7	31,2	31,9	28,0	28,0
	%korr.San:		2,1	4,3	4,6	18,2	29,2	35,0	34,8	31,7	31,9	29,4	31,4	32,2	30,6	28,1	29,2
5 x 16 TE Endoxan	%korr. Ex:	64	0,2	5,8	6,7	12,4	14,2	22,5	38,7	29,3	27,9	25,6	19,1	18,6	19,6	15,0	11,9
	%korr.San:		3,1	-1,8	-0,3	2,7	7,9	12,6	14,2	16,5	15,5	15,1	11,5	9,2	9,1	6,6	9,0
5 x(300 R + 3,3TE Endoxan)	%korr. Ex:	55	1,8	6,7	8,3	21,7	33,3	49,3	44,6	38,3	34,4	32,6	30,8	30,8	29,0	29,0	29,0
	%korr.San:		1,8	2,2	7,8	10,3	19,7	19,7	28,8	29,0	29,0	29,0	29,0	29,0	29,0	29,0	29,0
5 x(300 R + 8 TE Endoxan)	%korr. Ex:	136	3,8	13,3	21,0	37,9	40,6	35,4	24,5	18,8	15,2	15,4	14,3	13,6	13,5	12,7	12,7
	%korr.San:		-	2,3	0,2	4,3	6,9	11,1	9,4	13,1	13,1	13,1	12,4	12,6	12,6	12,6	13,3

Tab. 8: Beispiel für die Berechnung der Korrektur der Heilungs- und Absterberate. Versuch mit 5 x 3,3 TE Natulan intraperitoneal. In den ersten 3 Zeilen sind die absoluten Zahlen für Tumorträger (TU), Exitus (Ex) und Heilungen (San) verzeichnet. - Es folgen in den Zeilen 4 bis 6 die entsprechenden Relativwerte. - In Zeile 7 sind die prozentualen Absterberaten (Ex%) der zuständigen Kontrollgruppe A, Tabelle 6, verzeichnet. - Der Inhalt von Zeile 8 entspricht dem von Zeile 5; prozentuale Absterberate der Versuchsgruppe. - In Zeile 9 findet sich das Ergebnis der Sub-traktion der Zahlen von Zeile 8 von denen der Zeile 7; dies ist die korrigierte Absterberate, d.h. positive Zahlen in der Zeile 9 geben an, um wieviel Prozent weniger Exitus in der Versuchsgruppe gegeben waren als in der Kontrollgruppe, negative Zahlen entsprechend wieviel Prozent mehr Exitus in der Versuchsgruppe auftraten. - Der Inhalt von Zeile 10 entspricht der Zeile 6: Heilungsraten in der Versuchsgruppe. - In Zeile 11 sind die Heilungsraten der zuständigen Kontrollgruppe A aufgeführt. - Zeile 12 ist das Sub-traktionsergebnis der Zeilen 10 und 11, drückt die korrigierten Heilungsraten aus; positive Zahlen in dieser Zeile geben an, wieviel Prozent mehr Geheilte in der Versuchsgruppe zu verzeichnen waren als in der Kontrollgruppe, negative Zahlen, um wieviel Prozent weniger Geheilte sich in der Versuchsgruppe fanden.

			N	Tage nach Behandlungsbeginn:														
				10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
1.		Tu	50	49	46	40	28	18	10	8	5	3	2	-	-	-	-	-
2.		Ex		1	4	10	21	31	38	40	43	45	46	48	48	48	48	48
3.		San		-	-	-	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
4.		Tu %		98,0	92,0	80,0	56,0	36,0	20,0	16,0	10,0	6,0	4,0	-	-	-	-	-
5.		Ex %		2,0	8,0	20,0	42,0	62,0	76,0	80,0	86,0	90,0	92,0	96,0	96,0	96,0	96,0	96,0
6.		San%		-	-	-	2,0	2,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
7.	A-Kontrollen	Ex %		6,1	16,7	36,0	57,0	72,8	78,1	81,1	89,5	91,2	92,1	92,1	92,1	92,1	93,0	93,0
8.	(= 5.)	Ex %		2,0	8,0	20,0	42,0	62,0	76,0	80,0	86,0	90,0	92,0	96,0	06,0	96,0	96,0	96,0
9.	korr.	Ex %		4,1	8,7	16,0	15,0	10,8	2,1	1,1	3,5	1,2	0,1	-3,9	-3,9	-3,9	-3,0	-3,0
10.	(= 6.)	San%		-	-	-	2,0	2,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
11.	A-Kontrollen	San%		1,2	2,6	3,5	4,4	5,3	5,3	6,1	6,1	6,1	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
12.	korr.	San%		-1,8	-2,6	-3,5	-2,4	-3,3	-1,3	-2,1	-2,1	-2,1	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0

Tab. 9: Absolute Werte für lebende Tumorträger, Verendete und Geheilte. Nach dem Modus von Tab. 8 korrigierte Heilungs- und Absterberaten für drei Versuchsgruppen mit fraktionierter Natulanbehandlung des CROCKER-Sarkoms.

		N	Tage nach Behandlungsbeginn: 10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x 3,3 TE Natulan	Tu	50	49	46	40	28	18	10	8	5	3	2	-	-	-	-	-
	Ex		1	4	10	21	31	38	40	43	45	46	48	48	48	48	48
	San		-	-	-	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	korr. Ex %		4,1	8,7	16,0	15,0	10,8	2,1	1,1	3,5	1,2	0,1	-3,9	-3,9	-3,9	-3,0	-3,0
	korr. San%		-1,8	-2,6	-3,5	-2,4	-3,3	-1,3	-2,1	-2,1	-2,1	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0
5 x 8 TE Natulan	Tu	49	48	44	32	15	8	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ex		1	5	17	34	41	44	47	48	48	48	48	48	48	48	48
	San		-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	korr. Ex %		4,1	6,7	2,7	-12,4	-10,9	-11,7	-14,8	-8,4	-6,7	-5,8	-5,8	-5,8	-5,8	-4,9	-4,9
	korr. San%		-1,8	-2,6	-3,5	-4,4	-5,3	-3,2	-4,0	-4,0	-4,0	-5,0	-5,0	-5,0	-5,0	-5,0	-5,0
5 x 16 TE Natulan	Tu	34	24	19	12	7	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ex		10	15	22	27	31	31	34	34	34	34	34	34	34	34	34
	San		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	korr. Ex %		5,3	19,3	21,4	10,7	-1,1	-1,1	-9,9	-9,9	-9,9	-8,9	-8,9	-8,9	-8,9	-8,9	-8,9
	korr. San%		-	-	-	-	-	-1,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-3,0	-4,9	-7,9

Tab. 10: Absolute Werte für lebende Tumorträger, Verendete und Geheilte.
Nach dem Modus von Tabelle 8 korrigierte Heilungs- und Absterberaten für drei Versuchsgruppen mit fraktionierter Proresidbehandlung des CROCKER-Sarkoms.

		N	Tage nach Behandlungsbeginn: 10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x 3,3 TE Proresid	Tu	51	50	48	38	20	11	8	5	3	3	1	1	-	-	-	-
	Ex		1	3	13	29	38	40	43	45	45	46	46	47	47	47	47
	San		-	-	-	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4
korr.	Ex %		4,0	10,8	10,5	0,1	-1,7	-0,3	0,8	1,3	3,0	1,9	1,9	-0,1	-0,1	0,8	0,8
korr.	San%		-1,8	-2,6	-3,5	-0,5	0,6	0,6	-0,2	-0,2	1,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
5 x 8 TE Proresid	Tu	50	49	43	27	20	10	6	4	3	1	-	-	-	-	-	-
	Ex		-	6	22	29	39	42	44	45	47	48	48	48	48	48	48
	San		1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
korr.	Ex %		6,1	4,7	-8,0	-1,0	-5,2	-5,9	-6,9	-0,5	-2,8	-4,1	-4,1	-4,1	-4,1	-3,0	-3,0
korr.	San%		0,2	-0,6	-1,5	-2,4	-3,3	-1,3	-2,1	-2,1	-2,1	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0
5 x 16 TE Proresid	Tu	34	28	9	6	4	3	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	Ex		6	25	28	30	31	33	33	33	34	34	34	34	34	34	34
	San		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
korr.	Ex %		17,1	-10,1	3,7	1,9	-1,1	-6,9	-6,9	-6,9	-9,9	-8,9	-8,9	-8,9	-8,9	-8,9	-8,9
korr.	San%		-	-	-	-	-	-1,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-3,0	-4,9	-7,9

Tab. 11: Absolute Werte für lebende Tumorträger, Verendete und Geheilte. Nach dem Modus von Tabelle 8 korrigierte Heilungs- und Absterberaten für drei Versuchsgruppen mit fraktionierter 5-FU-Behandlung des CROCKER-Sarkoms.

			N	Tage nach Behandlungsbeginn: 10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x 3,3 TE 5-FU		TU	51	50	49	44	31	16	7	1	1	1	1	-	-	-	-	-
		Ex		-	2	7	20	33	40	46	46	46	46	47	47	47	47	47
		San		1	-	-	-	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	korr.	Ex %		6,1	13,1	22,3	17,8	8,1	-0,3	-0,5	-0,7	1,0	1,9	-0,1	-0,1	-0,1	-0,8	-0,8
	korr.	San%		0,2	-2,6	-3,5	-4,4	-1,4	2,5	1,7	1,7	1,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
5 x 8 TE 5-FU		Tu	51	50	47	36	27	16	9	6	3	1	1	2	2	1	1	-
		Ex		1	4	14	22	31	37	40	43	45	45	45	45	46	46	47
		San		-	-	1	2	4	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4
	korr.	Ex %		4,1	8,9	8,6	13,9	12,0	5,6	6,7	5,2	3,0	3,9	3,9	3,9	1,9	2,8	0,8
	korr.	San%		-1,8	-2,6	-1,5	0,5	2,5	4,5	3,7	3,7	3,7	2,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
5 x 16 TE 5-FU		Tu	34	20	8	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-
		Ex		14	26	30	32	32	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
		San		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	korr.	Ex %		-6,5	-13,1	-2,1	-4,0	-4,0	-6,9	-6.9	-6,9	-6,9	-5,9	-5,9	-5,9	-5,9	-5,9	-5,9
	korr.	San%		-	-	-	-	-	-1,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	-3,0	-4,9	-4,9

Tab. 12: Absolute Werte für lebende Tumorträger, Verendete und Geheilte.
Nach dem Modus von Tabelle 8 korrigierte Heilungs- und Absterberaten für zwei Versuchsgruppen mit fraktionierter kombinierter Strahlen-Natulan-Behandlung des CROCKER-Sarkoms.

		N	Tage nach Behandlungsbeginn: 10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x (300 R + 3,3 TE Natulan)	Tu	51	39	32	30	28	21	14	10	5	2	1	1	1	1	-	-
	Ex		12	19	21	22	27	31	33	35	37	37	37	37	37	37	37
	San		-	-	-	1	3	6	8	11	12	13	13	13	13	14	14
	korr. Ex %		11,1	26,1	44,9	47,0	37,1	29,3	25,4	21,5	17,6	18,6	18,6	18,6	18,6	18,6	18,6
	korr. San%		-	-	-	2,0	5,8	10,8	13,7	19,6	21,6	23,5	23,5	23,5	22,5	22,5	19,5
5 x (300 R + 8 TE Natulan)	Tu	51	46	43	38	33	24	20	13	9	6	5	4	3	3	3	1
	Ex		5	8	13	18	26	27	31	32	32	32	32	32	32	32	32
	San		-	-	-	-	1	4	7	10	13	17	15	16	16	16	18
	korr. Ex %		24,9	47,7	61,0	54,8	39,1	37,1	29,3	27,4	27,4	27,4	27,4	27,4	27,4	27,4	27,4
	korr. San%		-	-	-	-	2,0	6,8	11,7	17,6	23,0	31,3	27,4	29,4	28,4	26,5	27,4

Tabelle 13: Absolute Werte für lebende Tumorträger, Verendete und Geheilte.
Nach dem Modus von Tabelle 8 korrigierte Heilungs- und Absterberaten für zwei Versuchsgruppen mit fraktionierter kombinierter Strahlen-Proresid-Behandlung des CROCKER-Sarkoms.

			N	Tage nach Behandlungsbeginn: 10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x (300 R + 3,3 TE Proresid)		Tu	50	41	36	32	25	17	14	13	11	10	8	7	5	2	1	-
		Ex		9	14	18	24	26	28	28	30	30	30	30	30	30	30	30
		San		-	-	-	1	7	8	9	9	10	12	13	15	18	19	20
	korr.	Ex %		16,7	35,4	50,1	42,1	38,1	34,1	34,1	30,1	30,1	31,1	31,1	31,1	31,1	31,1	31,1
	korr.	San%		-	-	-	2,0	14,0	15,0	16,0	16,0	18,0	22,0	24,0	28,0	33,0	33,1	32,1
5 x (300 R + 8 TE Proresid)		Tu	51	48	39	36	30	23	17	13	8	7	6	5	3	2	-	-
		Ex		2	11	14	20	24	29	30	33	34	34	35	36	36	36	36
		San		1	1	1	1	4	5	8	10	10	11	11	12	13	15	15
	korr.	Ex %		30,8	41,8	58,7	50,9	43,0	33,2	31,3	25,4	23,4	23,4	22,5	20,5	20,5	20,5	20,5
	korr.	San%		2,0	2,0	2,0	2,0	7,8	8,8	13,7	17,6	17,6	19,6	19,6	21,6	22,1	24,5	21,5

Tab. 14: Absolute Werte für lebende Tumorträger, Verendete und Geheilte.
Nach dem Modus von Tabelle 8 korrigierte Heilungs- und Absterberaten für zwei Versuchsgruppen mit fraktionierter kombinierter Strahlen-5-FU-Behandlung des CROCKER-Sarkoms.

			Tage nach Behandlungsbeginn:														
		N	10.	16.	22.	28.	34.	40.	46.	52.	58.	64.	70.	76.	82.	88.	94.
5 x (300 R + 3,3 TE 5-FU)	Tu	51	40	33	26	19	15	10	9	8	6	3	3	2	2	2	-
	Ex		11	18	25	32	34	36	37	37	39	39	39	39	39	39	39
	San		-	-	-	-	2	5	5	6	6	9	9	10	10	10	12
	korr. Ex %		13,1	28,1	37,1	27,4	23,4	19,5	17,6	17,6	13,7	14,7	14,7	14,7	14,7	14,7	14,7
	korr. San%		-	-	-	-	3,9	8,8	7,8	9,8	9,8	15,8	15,8	17,6	16,6	14,7	15,7
5 x (300 R + 8 TE 5-FU)	Tu	50	40	38	33	29	24	20	17	13	12	9	6	6	4	2	1
	Ex		10	12	16	21	22	26	27	27	28	28	29	29	29	30	31
	San		-	-	1	-	4	4	6	10	10	13	15	15	17	18	18
	korr. Ex %		14,7	39,4	54,1	48,1	46,1	38,1	36,1	36,1	34,1	35,1	33,1	33,1	33,1	31,1	31,1
	korr. San%		-	-	2,0	-	8,0	7,0	10,0	18,0	18,0	24,0	28,0	28,0	31,0	31,1	28,1

Die Heilungsraten bei alleiniger Behandlung mit 5x3,3 TE, und 5x16 TE von Natulan, Proresid und 5-FU bewegen sich nicht merklich über denen der unbehandelten Kontrollen, während mit der optimalen Endoxandosis (5x8 TE) nach 3 Monaten 30 % mehr Heilungen als Spontanheilungen registriert werden konnten (Abbildung 5). Dies ist eine kurative Betrachtungsweise, da lebende Tumorträger nicht zu den Geheilten gerechnet sind.

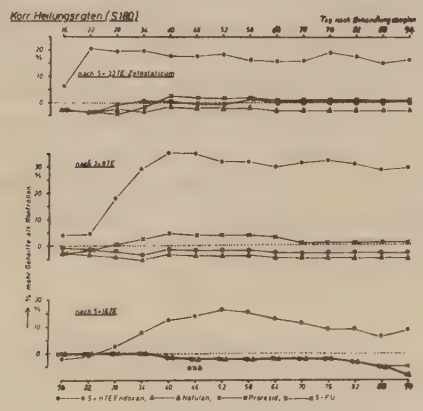


Abb. 5: CROCKER-Sarkom 180 der Maus. Nach der Spontanheilungsrate korrigierte Heilungsrate während der 3. bis 14. Woche nach Beginn einer fünffach im 48-Stunden-Rhythmus fraktionierten Behandlung mit jeweils 3,3 TE, 8 TE und 16 TE der vier Zytostatika (s. Tab. 7, 9, 10, 11).

Abbildung 6, in der die korrigierten Absterberaten nach alleiniger, zytostatischer Behandlung verzeichnet sind, gibt dagegen das Ergebnis der palliativen Betrachtungsweise wieder. Hier sind die lebenden Tumorträger positive Werte, da sie ja nicht verstorben sind. Auch dabei werden durch 5 x 3,3 TE , 5 x 8 TE und 5 x 16 TE von Natulan, Proresid und

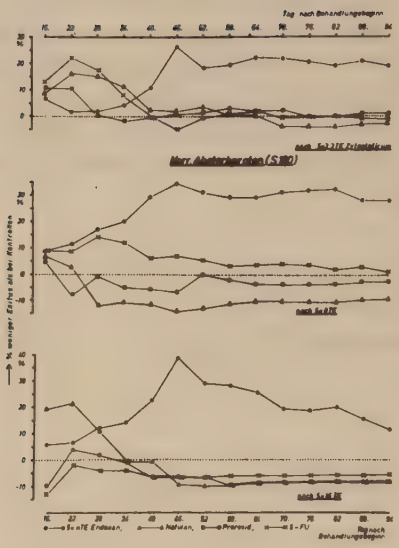


Abb. 6: CROCKER-Sarkom 180 der Maus. Nach den Werten der Kontrollgruppen korrigierte Absterberaten von der 3. bis zur 14. Woche nach Beginn einer fünffach im 48-Stunden-Rhythmus fraktionierten Behandlung mit jeweils 3,3 TE, 8 TE und 16 TE der vier Zytostatika (s. Tab. 7, 9, 10, 11).

5-FU keine Ergebnisse erzielt, die über denen der Kontrollgruppen liegen, d.h. die Zahl der Exitus hat sich gegenüber den Kontrollgruppen nicht vermindert, im Gegenteil bei zunehmend höherer Dosis eher erhöht. Wiederum macht allein das Endoxan eine Ausnahme. Mit der optimalen Dosis dieser Substanz (5x8 TE) sind nahezu 30 % weniger Exitus als bei den Kontrollen am Ende des Beobachtungsvierteljahres erzielt wurden.

Differenzen zwischen den korrigierten Absterbequoten nach Endoxan und denen nach den anderen drei Substanzen sind bei Betrachtung der Früheffekte deutlicher: Nach Natulan treten nach 5x3,3 TE bis zum Ende der 5. Woche, nach 5x16 TE bis zum Ende der 4. Woche vermindert Exitus auf, nach Proresid bei 5x3,3 TE bis zum Ende der 3. Woche, bei 5-FU nach 5x3,3 TE und 5x8 TE bis zum Ende der 5. Woche. Auch aus den Endoxankurven resultiert, daß in der 7. Woche nach Behandlungsbeginn bei allen drei gewählten Dosierungen der palliative Effekt deutlicher war als nach drei Monaten.

Die alleinige zytostatische Behandlung hat demnach am Ende des Nachbeobachtungsvierteljahres nur mit Endoxan ein nennenswertes kuratives und palliatives Ergebnis zu erbringen vermocht, während mit den anderen Substanzen lediglich flüchtige, frühe Palliativeffekte gesehen wurden.

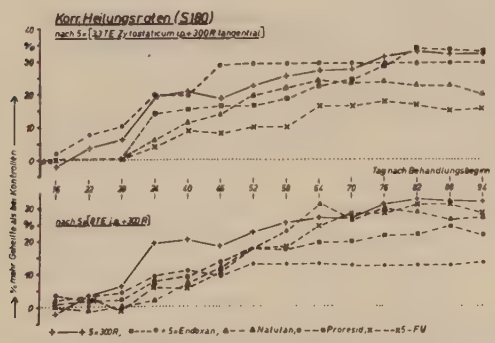


Abb. 7: CROCKER-Sarkom 180 der Maus. Nach den Kontrollen korrigierte Heilungsrate von der 3. bis zur 14. Woche nach Beginn einer Kombinationsbehandlung: 5 x Zytostatikum intraperitoneal + lokaler tangentialer Tumorbestrahlung (s. Tab. 7, 12, 13, 14).

Abbildung 7 zeigt die korrigierten Heilungsraten nach 5x3,3 TE und 5x8 TE Zytostatikum intraperitoneal kombiniert mit simultaner tangentialer Tumorbestrahlung mit 5 x 300 R im Vergleich mit den Werten, die nach alleiniger Bestrahlung erreichbar waren. Die Dreimonatsheilung durch die alleinige Bestrahlung mit 5 x 300 R wird durch 5x3,3 TE Endoxan, 5x3,3 TE Proresid, 5x8 TE Natulan und 5x8 TE 5-FU nicht beeinträchtigt, jedoch auch nicht verbessert, wogegen zusätzliche 5x3,3 TE Natulan, 5x3,3 TE 5-FU, 5x8 TE Endoxan und 5x8 TE Proresid die Dreimonatsheilung verschlechtern. Der kurative Effekt ist zu keinem Zeitpunkt der Verlaufskurve nach Behandlungsbeginn wesentlich anders als zu Ende der drei Monate.

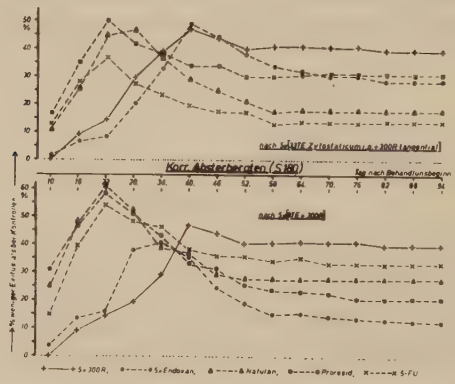


Abb. 8: CROCKER-Sarkom 180 der Maus. Nach den Kontrollen korrigierte Absterberate nach kombinierter radiologisch-zytostatischer Behandlung: 5 x im 48-Stunden-Rhythmus Zytostatikum intraperitoneal + 300 R lokaler tangentialer Tumorbestrahlung (s. Tab. 7, 12, 13, 14).

In Abbildung 8 sind wieder die korrigierten Absterberaten (palliative Betrachtungsweise) dargestellt. Am Ende der

Dreimonatsfrist zeigt sich die Absterbequote gegenüber 5 x 300 R durch zusätzliche zytostatische Behandlung mit jedem der vier genannten Zytostatika in jeder der beiden Dosen verschlechtert, am deutlichsten durch 5x3,3 TE Natulan oder 5-FU und 5x8 TE Endoxan oder Proresid. Die schon bei alleiniger zytostatischer Behandlung aufgefallene Verbesserung des frühen Palliativeffektes findet sich auch nach Kombinationsbehandlung wieder, indem durch beide zusätzlichen Dosen von Natulan, Proresid und 5-FU zu Beginn der 4. Woche nach Behandlungsbeginn die Absterbequoten um 25 - 45 % geringer sind als nach alleiniger Bestrahlung. Auch nach 5x8 TE Endoxan zusätzlich läßt sich in der 5. Woche nach Behandlungsbeginn derartiges feststellen, nicht nach 5x3,3 TE Endoxan.

Die Tabelle 15 gibt die Berechnung der statistischen Signifikanz für die korrigierte Heilungsrate am 94. Tag nach Behandlungsbeginn wieder. Miteinander verglichen werden die Werte für 5 x 300 R mit denen für zusätzliche Medikation von 5x3,3 TE und 5x8 TE jedes Zytostatikums und von 5x3,3 TE und 5x8 TE jedes Zytostatikums mit zusätzlicher Bestrahlung mit 5 x 300 R. Mit Irrtumswahrscheinlichkeiten unter 5 % läßt sich absichern, daß der Effekt von 5 x 300 R alleine besser war als der bei zusätzlicher Behandlung mit 5x8 TE Endoxan und 5x3,3 TE 5-FU. Irrtumswahrscheinlichkeiten unter 5 % bestehen zwischen den korrigierten Heilungsraten nach 5x3,3 TE Zytostatikum kombiniert mit 5 x 300 R für alle vier untersuchten Zytostatika, nach 5x8 TE Zytostatikum kombiniert mit 5 x 300 R ebenso für alle vier Zytostatika. Die Verbesserung der Dreimonatsheilung durch zusätzliche Bestrahlung gegenüber alleiniger zytostatischer Medikation ist demnach durchweg als statistisch signifikant erwiesen, die Verschlechterung der Ergebnisse alleiniger Strahlenbehandlung durch zusätzliche zytostatische Medikation nur in zwei der acht Fälle.

Tab. 15a: Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem t-Test für die korrigierten Heilungsraten (=Geheilte mehr als Kontrollen) von CROCKER-Sarkom-Mäusen am 94. Tag nach Behandlungsbeginn nach 5 x 300 R tangentialer Tumorbestrahlung, 5 x 3,3 bzw. 8 TE des Zytostatikums Endoxan und radiologisch-zytostatischer Kombination. $P < 0,05$ = Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %.

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE Endoxan)	5 x 3,3 TE Endoxan: 5 x(3,3 TE Endoxan+ 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE Endoxan)	5 x 8 TE Endoxan: 5 x(8 TE Endoxan + 300 R)
$N_1 + N_2$	125	107	206	190
$p_1 - p_2$	31,9-29,0 = 2,9	16,0-29,0 =13,0	31,9-13,3 =18,6	29,2-13,3 =15,9
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	31,0341	25,8461	31,0341	38,2844
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	37,4363	37,4363	8,4787	8,4787
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	8,2746	3,4044	2,9118	6,8383
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	0,3504	3,8185	6,3878	2,3251
$P <$	0,8	0,01	0,01	0,05

Tab. 15b: Wie Tabelle 15a, aber für Natulan.

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE Natulan)	5 x 3,3 TE Natulan: 5 x(3,3 TE Natulan + 300 R	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE Natulan)	5 x 8 TE Natulan: 5 x(8 TE Natulan + 300 R)
$N_1 + N_2$	121	101	121	100
$p_1 - p_2$	31,9-19,5 =12,4	(-3,0)-(19,5) = 22,5	31,9-27,4 = 4,5	(-5,4)-(+27,4) = 32,8
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	31,0341	-5,8200	31,0341	-10,5355
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	30,7794	30,7794	39,0047	39,0047
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	7,8621	4,9959	8,3689	5,3353
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	1,5771	4,5036	0,5377	6,1500
$P <$	0,2	0,01	0,6	0,01

Tab. 15c: Wie Tabelle 15a, aber für Proresid.

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE Proresid)	5 x 3,3 TE Proresid: 5 x(3,3 TE Proresid + 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE Proresid)	5 x 8 TE Proresid: 5 x(8 TE Proresid + 300 R)
$N_1 + N_2$	120	101	121	101
$p_1 - p_2$	31,9-32,1 = 0,2	0,8-32,1 =31,3	31,9-21,5 =10,4	(-3,0)-(+21,5) = 24,5
(1) $\frac{p_1\ (100-p_1)}{N_1}$	31,0341	1,5560	31,0341	-5,8200
(2) $\frac{p_2\ (100-p_2)}{N_2}$	43,5918	43,5918	33,0931	33,0931
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	8,6386	6,7192	8,0079	5,2223
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	0,0231	4,6582	1,2987	4,6914
$P <$	($>$ 0,9)	0,01	0,2	0,01

Tab. 15d: Wie Tabelle 15a, aber für 5-FU

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE 5-FU)	5 x 3,3 TE 5-FU: 5 x(3,3 TE 5-FU + 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE 5-FU)	5 x 8 TE 5-FU: 5 x(8 TE 5-FU + 300 R)
$N_1 + N_2$	120	101	120	101
$p_1 - p_2$	31,9-15,7 =16,2	0,8 -15,7 =14,9	31,9-28,1 = 3,8	0,8-28,1 =27,3
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	31,0341	1,5560	31,0341	1,5560
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	26,4702	26,4702	49,6638	49,6638
(3) $\sqrt{(1) - (2)}$	7,5831	5,2939	8,9832	7,1568
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	2,1363	2,8145	0,4230	3,8145
$P <$	0,05	0,01	0,7	0,01

Tabelle 16 untersucht die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen den korrigierten Absterberaten nach alleiniger Strahlen-, alleiniger zytostatischer und kombiniert radiologisch-zytostatischer Behandlung für den Tag, an dem das Zytostatikum allein den besten palliativen Effekt erbracht hat, das ist der 40. Tag für Endoxan, der 22. Tag für Proresid, Natulan und 5-FU. Gegenüber dem durch reine Bestrahlung erzielten Palliativeffekt ist eine statistisch signifikante Verbesserung desselben erreicht worden durch 5 x 3,3 TE Endoxan, 5 x 3,3 TE und 5 x 8 TE Natulan, Proresid und 5-FU. Zusätzliche Bestrahlung hat den Palliativeffekt alleiniger zytostatischer Medikation mit Irrtumswahrscheinlichkeiten unter 5 % verbessert bei 5 x 3,3 TE Endoxan, Natulan und Proresid, wie bei 5 x 8 TE Natulan, Proresid und 5-FU.

In Abbildung 9 ist der Versuch gemacht worden, die wesentlichen Ergebnisse (aus Abbildungen 5-8, gesichert durch Tabellen 15 und 16) zusammenfassend übersichtlich darzustellen. In der unteren Bildhälfte sind die korrigierten Heilungsziffern am 94. Tag nach Behandlungsbeginn (kurative Betrachtung) in Säulenform aufgezeichnet. Es wird deutlich, daß der durch alleinige Strahlenbehandlung des CROCKER-Sarkoms erzielte Kurativeffekt (gestrichelte Linie) durch zusätzliche zytostatische Behandlung (gekreuzt-schraffierte Säulen) in keinem Fall übertroffen wurde. Die schmalen Säulen stellen das Additionssoll der jeweiligen beiden Behandlungsmaßnahmen (korrigierte Heilungsziffer 5 x 300 R + korrigierte Heilungsziffer entsprechender zytostatischer Behandlung allein) dar. Diese Säule wird in den Endoxan-Kombinationen bei weitem nicht erreicht, wo das Zytostatikum für sich allein recht wirksam war. Das Soll nach 5 x 3,3 TE 5-FU + 5 x 300 R übertrifft das experimentelle Ist der Kombinationsbehandlung um mehr als 100 %.

Tab. 16a: Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen den korrigierten Absterberaten (=Tote weniger als bei Kontrollen) von CROCKER-Sarkom-Mäusen nach 5 x 300 R tangentialer Tumorbestrahlung, 5 x 3,3 bzw. 8 TE des Zytostatikums Endoxan und radiologisch-zytostatischer Kombination für den Tag nach Behandlungsbeginn, an dem das Zytostatikum allein den besten diesbezüglichen Effekt hatte (40. Tag).

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE Endoxan)	5 x 3,3 TE Endoxan: 5 x(3,3 TE Endoxan + 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE Endoxan)	5 x 8 TE Endoxan: 5 x(8 TE Endoxan + 300 R)
$N_1 + N_2$	125	107	206	190
$p_1 - p_2$	47,1-49,9 = 2,2	15,8-49,3 =33,5	47,1-35,4 =11,7	29,4-35,4 = 5,7
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	35,5941	25,5838	35,5941	38,4377
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	45,4456	45,4456	16,6158	16,6159
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	9,0022	8,4284	7,2256	7,4198
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	0,2443	3,9746	1,6192	0,7682
$P <$	0,9	0,01	0,2	0,5

Tabelle 16b: Wie Tabelle 16a, aber für Natulan und den 22. Tag.

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE Natulan)	5 x 3,3 TE Natulan: 5 x(3,3 TE Natulan + 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE Natulan)	5 x 8 TE Natulan: 5 x(8 TE Natulan + 300 R)
$N_1 + N_2$	121	101	121	100
$p_1 - p_2$	14,4-44,9 =30,5	16,0-44,9 =28,9	14,4-61,0 =46,6	2,7-61,0 =58,3
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	17,6091	26,8800	17,6091	5,3614
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	48,5096	48,5096	46,6470	46,6470
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	8,1313	8,6827	8,0159	7,1992
$t = \frac{p_1 - p_1}{(3)}$	3,7509	3,3284	5,8134	8,0981
$P <$	0,01	0,01	0,01	0,01

Tab. 16c: Wie Tabelle 16a, aber für Proresid und den 22. Tag.

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE Proresid)	5 x 3,3 TE Proresid: 5 x(3,3 TE Proresid + 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE Proresid)	5 x 8 TE Proresid: 5 x(8TE Proresid + 300 R)
$N_1 + N_2$	120	101	121	101
$p_1 - p_2$	14,4-50,1 =35,7	10,5-50,1 =39,6	14,4-58,7 =44,3	-8,0-(+58,7) = 66,7
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	17,6091	18,4264	17,6091	-14,7200
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	49,9998	49,9998	47,5354	47,5354
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	8,2224	8,2720	9,7542	5,7285
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	4,3417	4,7872	4,5313	11,6435
$P <$	0,01	0,01	0,01	0,01

Tabelle 16d: Wie Tabelle 16a, aber für 5-FU und den 22. Tag.

	5 x 300 R: 5 x(300 R + 3,3 TE 5-FU)	5 x 3,3 TE 5-FU: 5 x(3,3 TE 5-FU + 300 R)	5 x 300 R: 5 x(300 R + 8 TE 5-FU)	5 x 8 TE 5-FU: 5 x(8 TE 5-FU + 300 R)
$N_1 + N_2$	120	101	120	101
$p_1 - p_2$	14,4-37,1 =25,7	22,3-37,1 =14,8	14,4-54,1 =39,7	8,6-56,1 =45,5
(1) $\frac{p_1 (100-p_1)}{N_1}$	17,6091	33,9747	17,6091	15,4125
(2) $\frac{p_2 (100-p_2)}{N_2}$	46,6718	46,6718	49,6638	49,6638
(3) $\sqrt{(1) + (2)}$	8,0175	8,9803	8,2020	8,0669
$t = \frac{p_1 - p_2}{(3)}$	3,2054	1,6480	4,8402	5,6403
$P <$	0,01	0,1	0,01	0,01

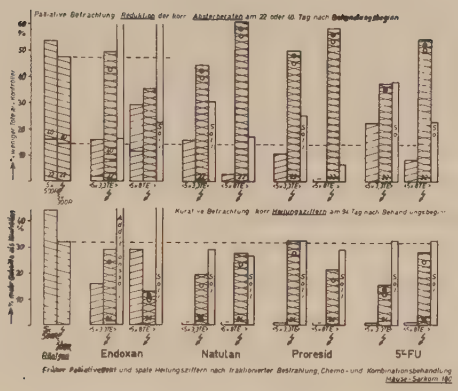


Abb. 9: Zusammenfassung der aus den Abb. 5 - 8 und Tabellen 7, 9-14 resultierenden Heilungsziffern bei CROCKER-Sarkom 180 der Maus am 94. Tag nach Beginn reiner Strahlenbehandlung (5 x 300 R und 5 x 500 R im 48-Stunden-Rhythmus), in gleicher Weise fraktionierter Behandlung mit 5 x 3,3 bzw. 8 TE von vier Zytostatika (Endoxan, Natulan, Proresid und 5-FU) und radiologisch-zytostatischer Kombination (5 x 300 R + 5 x 3,3 bzw. 8 TE), sowie der korrigierten Absterberaten für den 40. Tag (Endoxan) oder dem 22. Tag (Natulan, Proresid, 5-FU) nach Behandlungsbeginn. Die waagerechten gestrichelten Linien geben den Effekt reiner Behandlung mit 5 x 300 R wieder. Die schmalen leeren Säulen zeigen das Additionssoll der Kombinationen (Rö + 3,3 bzw, 8 TE Zytostatikum). Die schraffierten Säulen zeigen das jeweilige experimentelle Ist. Vollkreis = Experimentalwert einer Kombinationsbehandlung gegenüber reiner Strahlenbehandlung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % abzugrenzen; Leerkreis = Experimentalwert einer Kombinationsbehandlung ist gegenüber alleiniger Behandlung mit dem betreffenden Zytostatikum in der betreffenden Dosis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % abzugrenzen (Tabellen 15 und 16).

Aus der oberen Hälfte der Abbildung 9 ist zu ersehen, daß bei palliativer Betrachtungsweise (korrigierte Absterberaten) in den ersten Wochen nach Abschluß der Behandlung das Additionssoll in der Endoxan-Kombination gleichfalls nicht erreicht wird, in der Kombination mit den anderen drei Substanzen mit Ausnahme von 5 x 3,3 TE 5-FU + 5 x 300 R dagegen wesentlich übertroffen wird. Im Ganzen erhellt aus Abbildung 9, daß super- bis subadditive Effekte einer Kombinationsbehandlung mit Röntgenstrahlen und Natulan, Proresid und 5-FU auf das Mäuse-Sarkom 180 gesehen werden, solange nur die frühen palliativen Ergebnisse betrachtet werden, während es zu keiner positiven Kumulation bezüglich des kurativen Endausgangs kommt.

Die korrigierten Heilungsraten sind entstanden aus (Versuchswerte minus Kontrollwerte) (s. Tabelle 8). Da die für die Kombinationsbehandlungsgruppen zuständigen Kontrollwerte kleiner waren als die bei alleiniger zytostatischer Behandlung, auch kleiner waren als nach Röntgenbehandlung (RINGLEB 1967), konnte sich die Korrektur der Heilungsraten nicht zugunsten der Kombinationsgruppen auswirken, eher umgekehrt, so daß die Korrektur der Differenz eine ungute Auswirkung der Kombinationsbehandlung eher weniger deutlich gemacht hat. Entsprechend gilt für die korrigierten Absterberaten zu früheren Zeitpunkten, die aus (Kontrollwerte minus Versuchswerte) entstanden sind, daß die Zahlen für "weniger Tote als in den Kontrollen" in den Kombinationsgruppen eher zu hoch als zu niedrig wurden, denn die für die Kombinationsgruppen zuständigen Absterbekontrollwerte waren größer als die für die Behandlung mit den Einzelagentien.

RINGLEB (1967) konnte nach seinen Endoxan-Versuchen und kombinierten Endoxan-Strahlen-Versuchen mit dem CROCKER-Sarkom der Ansicht sein, der Antagonismus zwischen Alkylans und ionisierender Strahlung sei möglicherweise dadurch zu erklären, daß in den Kombinationsgruppen Tiere, deren Tumoren bis zum 10. Tag nach Behandlungsbeginn, also praktisch während der 9 Tage langen Behandlung, um mindestens eine Größenklasse an Volumen zugenommen hatten, in der Abräumung dieser Tumoren durch die zusätzliche zytostatische Behandlung behindert worden wären, denn er fand bei reiner Röntgenbestrahlung unter den Geheilten weit mehr Tumoren mit Volumenzunahme unter der Behandlung als unter den mit Endoxan oder kombiniert Behandelten. In Tabelle 17

Tab. 17:

	Den 10. Tag nach Bestrahlungs-beginn erlebten	Es wurden geheilt	Davon hatten Tumor-Volumen-Zunahme %	Es starben	Davon hatten Tumor-Volumen-Zunahme %
Röntgen					
5 x 300 R	68	44	47,7	18	72,2
5 x 500 R	47	36	55,6	8	(75)
Zytostatika					
5 x 3,3 TE Endoxan	51	24	25,0	23	69,6
5 x 8 TE Endoxan	54	32	31,2	20	65,0
5 x 3,3 TE Natulan	49	2	(100)	47	89,4
5 x 8 TE Natulan	48	1	(100)	47	93,6
5 x 3,3 TE Proresid	50	4	(25)	46	95,7
5 x 8 TE Proresid	50	2	(50)	48	95,8
5 x 3,3 TE 5-FU	51	4	(25)	47	97,9
5 x 8 TE 5-FU	50	4	(25)	46	82,6
Zytostatika und Röntgen					
5 x (300 R + 3,3 TE Endoxan)	55	26	23,1	29	62,1
5 x (300 R + 8 TE Endoxan)	135	49	20,4	86	72,1
5 x (300 R + 3,3 TE Natulan)	39	14	100	25	100
5 x (300 R + 8 TE Natulan)	46	18	94,4	28	100
5 x (300 R + 3,3 TE Proresid)	41	20	100	21	100
5 x (300 R + 8 TE Proresid)	49	15	93,3	32	100
5 x (300 R + 3,3 TE 5-FU)	40	12	100	28	100
5 x (300 R + 8 TE 5-FU)	40	18	88,9	22	100

wird untersucht, ob derartige Beziehungen auch nach der Anwendung der drei von uns geprüften Zytostatika im Kombinationsversuch bestehen könnten. Es zeigt sich, daß nach alleiniger Behandlung mit jeder der drei Substanzen die Raten von Tumorvolumenzunahmen unter den Geheilten in der Größenordnung der nur mit Endoxan Behandelten liegt. Nach kombinierter Behandlung mit Natulan, Proresid und 5-FU wird dagegen der Prozentsatz der anfänglichen Tumorvolumenzunahmen unter den Geheilten deutlich heraufgesetzt. Die oben angeführte Vermutung von RINGLEB (1967) läßt sich danach nicht etwa als allgemeine Regel aufrecht erhalten.

RINGLEB (1967) hatte noch kombinierte Strahlen-Endoxan-Behandlung bei gesunden, nicht tumortragenden Tieren durchgeführt, um zu zeigen, daß die Verschlechterung der Dreimonatsheilungsraten nicht einem Absterben infolge der kombinierten Behandlungsmaßnahmen entsprach. Nach dem Ergebnis seines entsprechenden Versuches und der Versuchsreihe zur Nachprüfung der DL_{50} von STECKENMESSER (1968) aus unserer Arbeitsgruppe glauben wir uns berechtigt, auf ergänzende derartige Versuche verzichten zu können.

Demnach können wir feststellen, daß 5 x 3,3 bzw. 8 TE der beiden Alkylantien Endoxan und Natulan, des Antimitotikums Proresid und des Antimetaboliten 5-FU im 48-Stunden-Rhythmus in therapeutischer Absicht intraperitoneal CROCKER-Sarkom-Mäusen gegeben die Dreimonatsheilungsrate in Kombination mit 5 x 300 R lokaler tangentialer Tumorbestrahlung nicht über die durch Bestrahlung allein erreichbare Quote hob; im Gegenteil kam es dabei bei der Mehrzahl der Versuchsanordnungen zu antagonistischen Effekten. Der palliative Früheffekt, d.h., die Absterbequoten nach etwa 4-5 Wochen, zeigte sich jedoch gegenüber alleiniger Strahlen- und alleiniger zytostatischer Behandlung durch Kombinationsbehandlung verbessert.

VI. Diskussion der Versuchsergebnisse

Die von unserer Arbeitsgruppe in den Versuchen mit kurweiser zytostatischer Behandlung nach Applikation einer zu 80 % nekrotisierenden Teilschwanzdosis nunmehr für vier chemotherapeutische Substanzen nachgewiesene Störung des spontanen Ablaufs der Strahlenreaktion des Mäuseschwanzes möchten wir in Zusammenhang mit der vom gleichen Kreis beobachteten Abheilungsverzögerung von Stanzlöchern in Mäuseohren durch kombinierte radiologische-zytostatische Behandlung (RINGLEB 1967, 1968, STECKENMESSER 1968) sehen. An der Ausheilung der Stanzlöcher sind epitheliale und Bindegewebsanteile beteiligt. Das Gleiche gilt von der Strahlenreaktion, bei der Desquamation, Epilation und Erosion die Schädigung des Epithels, Erythem und Oedem die des angiomesenchymalen Systems (COTTIER 1966) anzeigen, die folgende Induration bzw. narbige Ausheilung eine Leistung des Bindegewebes ist. Die Ergebnisse unseres Arbeitskreises weisen daraufhin, daß prinzipiell auch die Funktionen des Gefäß-Bindegewebs-Systems durch kombinierte Behandlung kumulativ geschädigt u. der Ablauf bindegewebiger Reaktionen verlangsamt werden können. Dies ist zum einen eine Bestätigung der aus klinischer Beobachtung heraus gehegten Befürchtungen (BARTH et al. 1966, 1968b, RINGLEB 1967, 1968), daß zu früh an Bestrahlungsserien angeschlossene zytostatische Nachbehandlungen den subjektiv unangenehmen Zeitraum einer Epitheliolyse in bestrahlter Haut in die Länge ziehen könnten. Zum anderen könnte für die Humanklinik Bedeutung haben, daß damit experimentell auf die Möglichkeit hingewiesen ist, zytostatische Nachkuren im Anschluß an Bestrahlungsserien, die mit für das bindegewebige Tumorbett (BARTH et al. 1961 a+b, 1963a+b+c, 1964, 1965 a+b) gerade noch tolerablen Dosen durchgeführt werden, könnten am angiomesenchymalen System kumulativ schädigen.

Wenn zusätzlich zur Strahlenbehandlung durchgeführte zytostatische Medikation zu einer Schädigung des angiomesenchymalen Systems führt, müßte es damit auch denkbar sein, daß es zu einer Beeinträchtigung der für den geschwulstbeseitigenden Effekt der Strahlenbehandlung mit entscheidenden Funktion des Bindegewebes (COTTIER, DU MESNIL de ROCHEMONT, RIES et al., RIESSBECK) kommt, die RINGLEB (1967, 1968) Abräumfunktion genannt hat. Weitere Beeinträchtigung der Bindegewebsfunktion nach Strahlenbehandlung durch zusätzliche Chemotherapie dürfte, nachdem unsere Arbeitsgruppe dergleichen an vier verschiedenen Stoffen aus drei Klassen der Zytostatika experimentell nachgewiesen hat, sehr wahrscheinlich bei Verwendung aller heute bekannten Zytostatika in radiologisch-chemotherapeutischer Kombinationsbehandlung möglich sein.

Auffällig ist, daß in den Versuchen mit kurweiser Nachbehandlung der teilbestrahlten Mäuseschwänze mittels 5-FU sich eine quantitativ von der bei Nachbehandlung mit den drei anderen geprüften Substanzen unterschiedliche Reaktion einstellte. Gewebliche Elemente in dem mit einer hohen Strahlendosis versehenen Schwanzabschnitt werden augenscheinlich durch 5-FU besonders deutlich zusätzlich beeinträchtigt. Damit stimmt auffallend überein, daß in klinischen Berichten über kombinierte Strahlen-Antimetaboliten-Behandlung (BRENNAN et al., CARPENTER et al., CONDIT et al., DALY et al., FIORENTINO et al., FLETCHER et al., FRIEDMAN et al., GOLLIN et al. 1962, 1964, HALL et al., HOWE et al., VELASCO et al., WILLETT et al.) im Gegensatz zu entsprechenden Berichten über die Kombination von Strahlenbehandlung mit anderen Zytostatika sehr auf die Möglichkeit der Einsparung von Strahlendosis durch die Kombinationsbehandlung hingewiesen wird. Einige Autoren (FLETCHER et al., HOWE et al., RINGLEB 1967) haben bemerkt, daß hierbei die Strahlendosis nicht nur eingespart werden kann, sondern eingespart werden muß, da auch die Strahlentoleranzgrenze der normalen Tumorumgebung gesenkt würde. Diese klinischen Bemerkungen zusammen mit dem von uns erarbeiteten experimentellen Hinweis könnten bedeuten, daß der synzytostatische Effekt des 5-FU, auch anderer Antimetaboliten, in Kombination mit der Strahlenbehandlung auf das "Tumorbett" (BARTH et al. 1961 a+b, 1963 a-d, 1964 b, 1965) in praxi besonderer Berücksichtigung bedarf.

Wie ist es zu erklären, daß kurative synkarzinolytische

Effekte am CROCKER-Sarkom der Maus in unseren radiologisch-zytostatischen Kombinationsversuchen nicht erzielt wurden, größtenteils sogar diesbezügliche Antagonismen zu beobachten waren, während unser Arbeitskreis synzytostatische Effekte an Normalgeweben in der Regel sah? Zytostatika beeinträchtigen die Fähigkeit, eine Bakteriämie auszuheilen bzw. Antikörper zu bilden negativ (BENES et al., HAMMOND et al., LUTZMANN et al., G. MÜLLER, POTEL, ROBINSON et al., STENDER et al. 1959, 1961). Die untersuchten Impftumoren waren in den späteren Stadien zum größten Teil ulceriert, damit eine große Eintrittspforte für Infektionen gegeben. Gegen diese Deutung spricht allerdings, daß bei alleiniger zytostatischer Medikation Endoxan zu bei kurativer Betrachtung guten Heilungsziffern geführt, und daß alle geprüften Substanzen zumindest eine flüchtige Palliativwirkung in Form einer Minderung der Absterberaten etwa 4-5 Wochen nach Behandlungsbeginn hatten.

Das CROCKER-Sarkom hat eine wohlbekannte Spontanregressionstendenz, was man unschwer mit immunologischen Prinzipien aus dem Verhältnis zwischen den impftumorkrank gemachten Tier und dem nicht isologen Geschwulstmaterial erklären könnte (DAY, DOMAGK 1965 et al., 1966, MARTIN, REVESZ 1955, 1956, 1960, SCOTT). Lokale Röntgenbestrahlung könnte das Tumorgewebe soweit schwächen, daß die an sich spontan vorhandene Heilungstendenz weiter zunimmt, eine hinzutretende zytostatische Behandlung die der Heilungstendenz zugrunde liegenden immunologischen Vorgänge paralysieren. Unseres Erachtens passen dazu die von uns ermittelten Fakten über die Ergebnisse alleiniger zytostatischer Behandlung schlecht.

Rein formal könnte eine Erklärung über die relative Herdraumdosis (HOLFELDER, WACHSMANN) geführt werden. In der Strahlentherapie versteht man darunter das Verhältnis der innerhalb der Geschwulst, im Herdraum, über dessen Volumen

integrierten Dosis (in rad x cm^3) zu der in dem Bemühen, diese Herdraumdosis zustande zu bringen, im ganzen Organismus applizierten Dosis. Je günstiger der Strahlentherapeut diesen Quotienten zu gestalten vermag, desto subjektiv verträglich wird in der Regel die Strahlenbehandlung. In unserer Arbeitsgruppe hat RINGLEB (1967) die alte strahlentherapeutische Lehrmeinung (DU MESNIL DE ROCHEMONT, OESER, PATERSON, RIESSBECK, RODE) wieder unter Beweis stellen können, daß günstigere Gestaltung der relativen Herdraumdosis nicht nur bessere subjektive Verträglichkeit, sondern auch bessere Heilungschance bedeutet. Ergänzt man für unsere Überlegungen den Terminus "Dosis" durch "kanzerotoxische", indem man die Strahlenwirkung mit der Wirkung der Radiomimetika gleichsetzt, was in diesem Zusammenhang sicher statthaft ist, so ergibt sich die Richtigkeit eines von BARTH et al. 1966 formulierten Satzes: "Die Verträglichkeit muß von der Art des Zytostatikums, der Raumdosis der ionisierenden Strahlen und von der "Gesamtdosis" ..... abhängig sein." Die zytostatische Nachbehandlung könnte zu einer Erhöhung der synzytostatischen Raumdosis geführt haben, ohne daß sie am Tumorort noch zu einer merkbaren Erhöhung der karzinostatischen Aktivität beitragen konnte. Dieser Erklärungsversuch ist, wie gesagt, rein formal.

Somit verlockt es, das kurativ antagonistische Ergebnis der kombinierten Strahlen-Zytostatika-Behandlung des CROCKER-Sarkom weiter unter dem Bindegewebsaspekt ("Abräumfunktion") zu betrachten, wie dies RINGLEB (1967) auch schon getan hat. Neue Gesichtspunkte für die Faktizität dieser Hypothese haben wir allerdings nicht gefunden.

Welche Erklärung man für den mangelnden therapeutischen Synergismus (KLIGERMAN 1965) zwischen der in unserer Arbeitsgruppe in der Regel gefundenen sub- bis superadditiven Synzytostase zu dem synkarzinolytischen Antagonismus am CROCKER-Sarkom auch eines Tages verifiziert findet, die Übertragbarkeit unserer an der impftumorkranken Maus erhobenen Befunde auf die menschliche Klinik ist nicht ohne weiteres gegeben. Die Impftumoren betreffen a priori gesunde Tiere, der krebskranke Patient hat gegenüber seinem autochthonen Tumor einen von vornherein anderes Verhältnis, da die immunologische Ausgangsposition eine völlig andere ist (DOMAGK 1956, KALLENBACH, SCHMÄHL, SCOTT).

Damit ist nun wiederum nicht gesagt, daß die Experimente in der Klinik keinerlei Pendant haben könnten. Immerhin glauben viele Kliniker, etwa MAISIN, ARRAZTOA et al., daß zytostatische Behandlung bei Malignompatienten wohl zu vorübergehender subjektiver Besserung führe, die aber von plötzlicher, unerwarteter Verschlechterung gefolgt sei, was an unsere Feststellung erinnert, daß kombinierte Strahlen-Zytostatika-Behandlung zu Absterbekurven führt, die sich durch Frühgipfel der Palliativwirkung bei Minderung des Endresultats auszeichnet.

Insgesamt können unsere experimentellen Befunde als Hinweis darauf angesehen werden, daß die Forderung von RINGLEB (1967, 1968) zu Recht besteht, daß radiologisch-zytostatisch kombiniert nur Krebskranke behandelt werden sollten, bei denen "die Strahlenbehandlung allein zu unbefriedigenden Ergebnissen zu führen droht, da Fernmetastasen nach Befund oder klinischer Erfahrung bereits anzunehmen sind, und sich nach histologischem Befund oder beobachteter Strahlenempfindlichkeit ein Ansprechen auf chemotherapeutische Zusatzbehandlung erwarten läßt, und noch kein Marasmus besteht," wenn man einigermaßen sicher gehen will, den Grundsatz des nil nocere einzuhalten.

Der Radiologe wird wenig geneigt sein, Zytostatika in der Ansicht zu geben, damit in dem ausbestrahlten Körperareal zusätzlich onkostatisch zu wirken. Dies wäre durch eine kleine Erhöhung der Strahlendosis auch zu erreichen. Wenn die Strahlentoleranzgrenze der gesunden Tumorumgebung diese Dosiserhöhung verbietet, würde diese Grenze auch durch zusätzliche zytostatische Medikation in synzytostatischer Weise überschritten werden. Wenn in der Radiologischen Klinik kombiniert zytostatisch-radiologisch behandelt wird, so in der Vorstellung, damit kleine metastatische Keime außerhalb des bestrahlten Gebietes zu hemmen. Dazu, nämlich zur Hemmung von Geschwulstkeimen außerhalb des Bestrahlungsgebietes, vermögen Experimente am CROCKER-Sarkom nichts auszusagen, da dieser Tumor zwar infiltrativ wächst, aber nicht metastasiert.

Zusammenfassung

Werden 170 TE Endoxan, Natulan oder Proresid kurweise innerhalb von 66 Tagen Mäusen im Anschluß an eine Teilschwanzbestrahlung mit 8 kR gegeben, verzögert sich der Übergang von dem exsudativen Stadium in seine möglichen Folgestadien in der 4.-6. Woche post radiationem, ohne daß der Endausgang (Heilung mit oder ohne Amputation) wesentlich beeinflußt würde. Nachbehandlung mit 5-Fluorurazil dagegen beschleunigt die exsudative Reaktion, worauf praktisch sämtliche Schwänze amputieren. Die aus klinischen Bildern heraus gehegte Befürchtung, daß die Strahlenreaktion von Haut und Schleimhäuten bei kombiniert behandelten Patienten länger anhält und deutlicher wird als bei unter gleichen sonstigen Bedingungen nur bestrahlten, ist so wiederum experimentell bestätigt. Wie in diesem synzytostatischen Versuch findet sich eine Kumulation der Effekte auch bei der Synkarzinolyse des CROCKER-Sarkoms durch Röntgenstrahlen und Endoxan, Natulan, Proresid und 5-Fluorurazil, so lange nur in palliativer Betrachtungsweise die Absterberaten in der 4. und 5. Woche nach Beginn echter Therapie betrachtet werden. Die Heilungsziffern nach 3 Monaten erreichen bei kombinierter Behandlung mit 5 x 300 R + 5 x 3,3 oder 5 x 8 TE der vier Substanzen die der alleinigen Strahlenbehandlung nicht. Dieser Antagonismus von Zytostatika zur Strahlenbehandlung heterozygoter Impftumoren scheint nicht ohne weiteres auf die Klinik übertragbar.

Literaturverzeichnis

ADELBERGER, L., u. H. WÖRN
Cytostatika bei malignen Tumoren der Lunge, der Pleura und des Mediastinums.
In: Therapie maligner Tumoren; hergb. v. E. HOLDER, F. MEYTHALER u. R. DU MESNIL DE ROCHEMONT; 1.Bd., Stuttgart 1966, S. 474.

v. ALBERTINI, A.
Allgemeine Systematik der Geschwülste.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie; hergb. v. F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET; 6. Bd., 3. Tl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1966, S. 1.

ARNOLD, H., F. BOURSEAUX, u. N. BROCK
Neuartige Krebs-Chemotherapeutika aus der Gruppe der zyklischen N-Lost-Phosphamidester.
Naturwiss. 45, 1958, 64.

ARRAZTOA, J., J. RODRIGUEZ u. L. VARGAS
Tumor dissemination in cancer patients treated with ACTH, glucocorticoid, and oxitated nitrogen mustard.
Cancer (Philad.) 16, 1963, 1563.

ASCHOFF, J.
Die Bedeutung der Tagesperiodik für Tierhaltung und Tierexperiment.
In: Die Umwelt der Versuchstiere; hergb. v. W.H. WEIHE; Berlin-Stuttgart 1964, S. 43.

BANE, H.N., J.T. CONRAD, u. G.S. TARNOWSKI
Combination therapy of malignent tumors with tonizing radiations and chemicals: a review. Cancer Res.17,1957,551.

BARTH, G., G.v. FREIER, H. GRAEBNER u. D. RINGLEB
Umgestaltung einer Röntgen-Materialprüfanlage zur Tierbestrahlung.
Strahlentherapie 124, 1964a, 137

--, u. H. GRAEBNER
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
II. Mitteilung: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Cortison-Wirkung bei paratumoraler und intramusculärer Injektion unter der Strahlentherapie bösartiger Tumoren.
Strahlentherapie 115, 1961a, 310.

--, --, M. CARL u. H. PONATH
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
X. Mitteilung: Histologische Untersuchungen des CROCKER-Sarkoms 180 unter kombinierter Actihaemyl-Strahlenbehandlung.
Strahlentherapie 127, 1965a, 418.

--, --, --, u. M. WINTER
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
VII. Mitteilung: Histologische Untersuchung des CROCKER-Sarkoms 180 unter kombinierter Rutin-Strahlenbehandlung.
Strahlentherapie 125, 1964b, 567.

--, --, u. DISTER
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
IV. Mitteilung: Untersuchungen zur Frage der paratumoralen Wirkung des Thiamins auf die Rückbildung des experimentellen Sarkoms 180 und die Überlebenszeit des homozygoten Mäusestammes NMRI.
Strahlentherapie 121, 1963b,263.

--, --, u. H. DRECHSEL
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
V. Mitteilung: Über den Einfluß des Pyridoxin auf das Tumorwachstum und die Überlebensrate von Mäusen des Inzuchtstammes NMRI bei der Strahlentherapie von experimentellen Tumoren.
Strahlentherapie 121, 1963c,526.

--, --, u. H. ENDISCH
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
III. Mitteilung: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Cortison-Wirkung bei paratumoraler und intramuskulärer Injektion unter der Strahlentherapie bösartiger Tumoren.
Strahlentherapie 116, 1961b, 550.

--, --, W. KERN u. C. LEHR
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
VI. Mitteilung: Untersuchungen zur Frage der zusätzlichen paratumoralen und intramusculären Vitamin E-Wirkung bei der Strahlentherapie experimenteller Geschwülste.
Strahlentherapie 122, 1963d, 373.

--, --, M. WINTER
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
VIII. Mitteilung: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der paratumoralen und tumorfernen Nikotinsäurewirkung auf das CROCKER-Sarkom 180 unter Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 126, 1965, 70.

--, u. D. RINGLEB
Radiologische und kombiniert radiologisch-cytostatische Geschwulstbehandlung.In:
Therapie maligner Tumoren; hergb. v. E. HOLDER, F. MEYTHALER u. R. DU MESNIL DE ROCHEMONT; 1.Bd., Stuttgart 1966, S. 824.

--, --,
Zur Wertigkeit der Strahlenbehandlung des Bronchuskarzinoms.
Hess. Ärzteblatt 29, 1968a, 155.

--, --,
Allgemeine Strahlentherapie.
In: Klinische Radiologie, hergb. v. J. BECKER, Stuttgart 1968b, S. 349

BAUER, K.H.
Das Krebsproblem. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963. 2. Aufl.

BAUER, R., D. SCHOEN u. P. GEBHARDT
Ergebnisse mit der Strahlentherapie des Bronchuskarzinoms.
Strahlentherapie 128, 1965, 28.

BENES, S., M. MIHALESCO-NIGRIM, A.G. TURCANU u. S.CIORANESCO
Contribution à l'étude de l'influencendes radiations X sur la résistance de la souris à l'infection expérimentale.
Arch. roum. Path. exp. Microbiol. 23, 1964, 689.

BERGONIÉ, J., u. L. TRIBONDEAU
Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationelle.
Cpte.rend.habdom.des séances de l'acad. des sciences 143, 1906, 983.

BERNEIS, K., M. KOFLER, W. BOLLAG, A. KAISER u. A. LANGEMANN
The Degradation of Deoxyribonukleic Acid by New Tumor-Inhibiting Compounds;the Intermediate Formation of Hydrogen Peroxide.
Experientia 19, 1963, 132.

BERRY, R.J., u. J.R. ANDREWS
Modification of radiation effect on mammalian Tumour cells by pharmacological agents.
Nature (London) 1962, 185.

BENTLEY, R.
Pharm. J. and Trans. 3, 1961, 456
nach EMMENEGGER, W., et al. (1961)

BOLLAG, W.
Tierexperimentelle Untersuchungen mit dem Cytostatikum 5-Fluoruracil.
Schweiz. Med. Wochenschrift. 1957, 817.

--, u. E. GRUNBERG
Tumor Inhibitory effects of a New Class of Cytotoxic agents: Methylhydrazine Derivatives.
Experientia 19, 1963, 130.

BOLT, W., F. RITZL u. H. NAHRMANN
Untersuchungen mit einem tritiummarkierten N-Lost-Derivat in der Karzinombehandlung.
Sonderband 52 zur Strahlentherapie 1963, 116.

BRENNAN, M.J., R.W. TALLEY, E.L. SAN DIEGO, J.H. BURROWS, R.M. O'BRYAN, V.K. VAITKEVICIUS u. S. HOREGLAD
Critical Analysis of 594 Cancer Patients treated with 5-Fluoruracil.
In: Chemotherapy of Cancer; hergb. v. P.A. PLATTNER; Amsterdam-London-New York, 1964, S. 118.

BROCK, H., u. H.-J. HOHORST
Über die Aktivierung von Cyklophosphamid in vivo and in vitro.
Arzneim.-Forsch. 13, 1963, 1021.

BROCK, N., u. H. WILMANNS
Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte. Chemotherapeutische Wirksamkeit und pharmakologische Eigenschaften von B 518 ASTA.
Dtsch.med.Wschr. 83, 1958, 453.

CARPENDER, J.W.J., u. R.R. LANIER
The Combined Effect of a Tumor Inhibitor (5-Amino-7-hydroxy-1-H-v-triazolo-(d)pyramindin) and X-Ray Therapy.
Radiology 55, 1950, 874.

CONDIT, P.T., G.R. RIDINGS, J.W. COIN, G.R. WILLIAMS, J.D. MITCHELL u. G.W. BOLES
Methotrexate and radiation in the treatment of patients with cancer.
Cancer Res. 24, 1964, 1524.

COTTIER, H.
Histopathologie der Wirkung ionisierender Strahlen auf höhere Organismen.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie; hersgb. von L. DIETHELM, O. OLLSON, F. STRNAD, H. VIETEN u. A. ZUPPINGER; 2. Bd., 2.Tl., Berlin-Heidelberg-New York 1966, S. 35.

D'ALESSANDRJ, A., H.J. KEEL, W. BOLLAG u. G. MARTZ
Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen Cytostatikum.
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1963, 1018.

DALY, J.F., u. M. FRIEDMAN
Combined irradiation and chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck.
Trans.Amer.Acad. Ophthalm. Otolaryng. 68, 1964, 625.

DAY, D.
The immunochemisty of cancer.
Springfield/III. 1965.

DELIHAS, N., M.A. RICH u. M.L. EIDINOFF
Radiosensitization of mammalian cell line with 5-bromo-deoxy-uridine.
Radiat.Res. 17, 1962, 479.

DJORDJEVIC, B., u. O.
Chromosomal aberrations in synchronized mammalian cells with 5-bromo-deoxyuridine and irradiated by ultra-violet light.
Nature (London) 206, 1965, 1165.

EMMENEGGER, H., H. STÄHELIN, J. RUTSCHMANN, J. RENT u. A. von WARBURG
Zur Chemie und Pharmakologie der Podophyllin-Glucoside und ihrer Derivate. Arzneim.Forsch. 11, 1961, 327.

DOMAGK, G.
Die experimentelle Geschwulstforschung.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie; hergb. F.BÜCHNER, D. LETTERER u. F. ROULET; 6. Bd., 3.Tl., Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956, S. 306.

--, u. C. HACKMANN
Einleitung zur cytostatischen Therapie.
In: Therapie maligner Tumoren; hergb. v. E. HOLDER, F. MEYTHALER u. R. DU MESNIL DE ROCHEMONT; 1.Bd., Stuttgart 1966, S. 1.

DRUCKREY, H., u. S. RAABE
Organspezifische Chemotherapie des Krebses.
Klin. Wschr. 30, 1952, 882.

--, D. STEINHOFFER, M. NAKAYAMA, P. PREUSSMANN u. K. ANGER
Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1963, 651 + 715

DUSCHINSKY, R., E. PLAVEN u. C. HEIDELBERGER
XVI. Intern. Kongr. Reine und angewandte Chemie.
Paris 1957
Nach BOLLAG, W. (1957)

--, R. SCHNITZER, E. PLAVEN u. J. SCHEINER
Nature 179, 1957, 663
Nach BOLLAG, W. (1957)

DUSTIN, A.P.
Bull. Acad. Med. Belge 14, 1934, 437; nach: EICHHOLTZ, F., Lehrbuch der Pharmakologie, 9.Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

EICHHOLTZ, F.,
Lehrbuch der Pharmakologie, 9.Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, S. 18.

ERIKSON, R.L., u. W. SZYBALSKI
Molecular radiobiology of human cell lines. III. Radiation-sensitizing properties of 5-iododeoxyuridine.
Cancer Res. 23, 1963, 122.

FIORENTINO, M., u. G. CONTE
II.5-fluorouracile solo ed associato alle radiazioni in oncologia.
Tumori 49, 1963, 379.

FLETCHER, G.H., H.D. SUIT, C.D. HOWE, M. SAMUELS, R.H. JESSE jr. u. R.U. VILLAREAL
Clinical method of testing radiation-sensitizing agents in squamous cell carcinoma.
Cancer 16, 1963, 355

FRIEDMAN, M., u. J.F. DALY
Combined irradiation and chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck.
Amer.J. Roentgenol. 90, 1963, 246.

GERHARTZ, H.
Contributions for the Biological and Clinical effect a Methyhydrazine Derivative.
In: Chemotherapy of Cancer, hergb. v. P.A. PLATTNER, Amsterdam-London-New York 1964, S. 215.

GHYS, R., Y. ROY u. A. REUTER
Inhibition de la croissance tumorale chez le rat par l'irradiation et par un antimétabolite.
Oncologie (Basel) 18, 1964, 43.

GITLIN, D., S.L. COMMERFORD, E. AMSTERDAM u. W. L. HUGHES
X-rays affect the incorporation of 5-iododeoxyuridine into deoxyriborucleic acid.
Science 133, 1961, 1074.

GOLLIN, F.F., F.J. ANSFIELD, A.R. CURRERI, C. HEIDELBERGER u. H. VERMUND
Combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma.
Cancer 15, 1962, 1209.

--, --, u. H. VERMUND
Clinical studies of combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma.
Amer. J. Roentgenol. 92, 1964a, 88.
--, --, --,
Behandlung inoperabler Bronchial-Karzinome durch Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung.
Dtsch. med. Wschr. 89, 1964b, 2140.

--, --, --,
Combined chemotherapy and radiation Therapy in advanced Malignancies.
Geriatrics 19, 1964c, 365.

GROSS, R., u. H.E. BOCK
Die Chemotherapie der Tumorleiden.
In: Klinik der Gegenwart; hergb. v. R. COBET, K. GUTZEIT u. H.E. BOCK; München-Berlin-Wien 1957, 5.Bd., S. 235.

HALAMA, J.
Erfahrungen mit der zytostatischen Podophyuin-Therapie.
Münchener med. Wschr. 109, 1966, 378.

HALL, B.E., u. J.W. GOOD
Treatment of Advanced Neoplastic Disease with 5-Fluorouracil and Irradiation.
Trans.Amer.clin.climat.Ass. 72, 1962, 119.

HAMMOND, C.W.
Pseudomonas aeruginosa infection and its effects on radiobiological research.
La. Anim. Care 13, 1963, 6.

HARTWELL, I.L., u. M.J. SHEAR
Cancer Res. 7, 1947, 716.
Nach STÄHELIN, W. et al. (1964)

--, u. A.W. SCHRECKER
J. Americ.Chem. Soc. 72, 1950, 3320; 13, 1951, 2909
Nach EMMENEGGER, H. et al. (1961).

HEIDELBERGER, C.
Biochemistry of 5-Fluorouracil.
In: Chemotherapy of Cancer; hergb. v. P.A. PLATTNER;
Amsterdam-London-New York, 1964, S. 87.

HODNETT E.M.
Drugs used with radiation in treatment of cancer.
Cancer chemother. Rep. 32, 1963, 55.

HOLFELDER, H.
Die Felderwahl.
In: Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde; hergb. v.
LAZARUS; 2.Bd., München, 1928, S. 193.

HOWE, C.D., G.H. FLETCHER, M.L. SAMUELS
u. H.D. SUIT: Combined 5-fluorouracil und cobalt irradiation evaluated by double blind technique.
Acta unio internat. contra cancrum 20, 1964, 400.

HUBACHER, O.
Fünfjahresresultate bei der Kombinationsbehandlung
mit der Kobaltbombe und den Zytostatika SP-G und SP-I
(Sandoz).
Dtsch.med.Wschr. 90, 1965, 2145.

HUMPHREY, R.M., W.C. DEWEY u. A. CORK
Effect of oxygen in mammalian cells sensitized to radiation by incorporation of 5-bromodeoxyuridine into the DNA.
Nature (London) 198, 1963, 268.

JUNGS,
Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten
Versuchstiere.
Stuttgart 1962.

KALLENBACH, H.-H.
Minderung der natürlichen Krebsabwehr durch Zytostatika?
Med.Klin. 59, 1964, 140.

KAPLAN, J.W.
New Orleans M. and S.J. 94, 1942, 399.
Nach EMMEMEGGER H. et al. (1961)

KLIGERMAN, M.M.
The role of combined radiation and chemotherapy.
Proc.Confer.Res.Radiother.,Madison, Juni 1960, 147.

--,
Present Status of combined Radiation therapy and Chemotherapy.
In: Progress in Radiation therapy; hergb. v. F. BUSCHKE;
3. Bd., New York - London 1965, S. 183.

--, u. D.M. SHAPIRO
Augmentation of radiotherapeutic effect by cancer chemotherapy.
Radiology 69, 1957, 194.

LEVINE, M.
The Action of Colchicine on Cell Division in Human Cancer, Animal, and Plant Tissues.
Ann.N.Y.Acad.Ss., 51, 1951, 1365.

LOKEN, M.K., Y.S. KIM, D.G. MOSSER u. J.F. MARVIN
The effect of combined irradiation and chemotherapy on cancer growth.
Radiology 73, 1959, 166.

LOWRY, G.M.
Additive cytotoxicity of 5-fluorouracil and x-radiation on diploid cell strains.
Cancer Res. 25, 1965, 760.

LUTZMANN, L., u. H.D. DEPPE
Über den Einfluß von Cyclophosphamid (Endoxan) und 2, 3, 5 - Trisäthylenimonobenzochinon (Trenimon) auf die Antikörperbildung der Ratten.
Zschr. Hyg. Infektionskr. 148, 1962, 458.

MAISIN, H.
Chimiothérapie anticancéreuse et radiosensibilisation.
J. belge Radiol. 46, 1963, 391.

MARTIN, D.S.
Cancer Treatment: Immunologie and Chemotherapeutic Interrelationships.
J.Amer.Med. Ass. 178, 1961, 723.

--, M.M. KLIGERMAN u. R.A. FUGMANN
Radiotherapy and adjuvant combination chemotherapy (6-aminoicotinamide und 6-mercaptopurine).
Cancer Res. 18, 1958, 893.

MARTZ, G.
Clinical results with a Methylhydrazine Derivative.
In: Chemotherapy of Cancer, hersgb. v. P.A. PLATTNER
Amsterdam-London-New York 1964, S. 198.

MATHE, G.O., SCHWEISSGUTH, M. SCHNEIDER, J.J. AMIEL, L. BERMEN, G. BRULE, A. CATTAN u. L. SCHWARZENBERG
Methyl-Hydrazine in Treatment of HODGKIN's Disease etc.
Cancer Res. 1963, 1077.

DU MESNIL DE ROCHEMONT, R.
Lehrbuch der Strahlenheilkunde.
Stuttgart 1958.

MÜLLER, G.
Das Tier im Strahlenversuch.
Radiobiol. Radiother. (Berlin) 6, 1965, 683.

NALKINSON, F.D., M.L. GRIEM u. P.H. MORSE
Colchicine synergism of mouse hair root changes produced of x-ray irradiation. J. Invest. Derm. 37, 1961, 337.

OESER, H.
Strahlenbehandlung der Geschwülste.
München-Berlin 1954.

OETTEL, H., u. G. WILHELM
Die Bedeutung des "Tumorspektrums" für die Beurteilung zytostatisch wirksamer Substanzen.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1957, 1461.

PAPAC, R.J.
The relative Place of Chemotherapy and Radiation Therapy.
In: Progress in Radiation Therapy; hersgb. v. F. BUSCHKE, 2.
New York - London 1962, S. 137.

PATERSON, R.
The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy.
2. Aufl., London 1963.

PFEIFF, H.
Nahbestrahlung oder Tangentialbestrahlung von Experimentaltumoren. Ein dosimetrischer Vergleich. Strahlentherapie 128, 1965, 376.

PLATTNER, P.A.
Chemotherapy af Cancer.
Amsterdam-London-New York, 1964.

POTEL, J.
Einfluß von Zytostatika auf die Antikörperbildung.
3. Internat.Kongr.Chemother., Stuttgart, Juli 1963,
2. Bd., S. 1639.

RAUEN, H.M., u. E. UNGER
Tierexperimentelle, histologische und dosimetrische Untersuchungen über einfache strahlenbiologische Modelle und ihre praktische Anwendung. I. Mitteilung: Die Strahlenschädigung bei Teilbestrahlung des Schwanzes von Albino-Mäusen.
Strahlentherapie 114, 1961, 337.

RAVENTOS, A.
Combined Radiation and Chemotherapy.
In: Current Perspektives in Cancer Therapy; hergb. v.
W.S. BLACKMORE u. J.S. RAVDIN; New York - London 1966,
S. 58.

REILLY, H.C., E. FALCO, S.A. MYRON, F.S. PHILIPS u. C.C. STOCK
Sarcoma 180 screening data. Cancer Res. 23, 1963.

REVESZ, L.
Effect of x-irradiation on the growth of the EHRLICH - ascites tumor.
J.nat. Cancer Inst. 15, 1955, 1691.

--,
Effect of tumor cells killed by x-rays upon the growth of admixed viable cells. Nature 178, 1956, 1391.

--, Detection of antigenic differences in isologous host-tumor systems by pretreatment with heavily irradiated tumor cells. Cancer Res. 20, 1960, 443.

RIESSBECK, K.-H.
Zur Methodik der Röntgenstrahlenbehandlung bösartiger Geschwülste.
Leipzig 1959.

RIES, J., u. W. MEHRING
Über die histologische Struktur und Prognose des Kollumkarzinoms.
Strahlentherapie 123, 1964, 167.

RINGLEB, D.
Experimente zur Problematik radiologisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung.
Habil.Schrift. med. Gießen 1967

--,
Zur Problematik radiologisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung.
Fortschr. Med. 86, 1968, 51.

ROBINSON, E., u. D. NELKEN
The direct antiglobulin consumption teast after radiotherapy and chemotherapy.
Acta haemat. (Basel) 30, 1963, 138.

RODE, J.
General radiation therapy.
Budapest 1966.

ROTHE, W.E., u. M.M. Grenan
Radioprotection by mitotic inhibitors and mercaptoaethylamine.
Science 133, 1961, 888.

RUTISHAUSER, A., u. W. BOLLAG
Cytological Investigations with a New Class of Cytotoxic agents: Methylhydrazine Derivatives.
Experientia 19, 1963, 131.

RUTSCHMANN, J., u. J. RENZ
Helv. Chir. Acta 42, 1959, 890.
Nach EMMENEGGER, H. et al. (1961)

SARTORELLI, A.C.
Approaches to the Combination Chemotherapy of transplantable Neoplasms .
In: Fortschr. d. exper. Tumorforschg., Bd. 6; hersgb. v. F. HOMBURGER; Basel-New York, 1965, S. 228.

SCHMÄHL, D.
Die heutige Situation in der experimentellen Chemotherapie von Tumoren.
Dtsch.med.Wschr. 91, 1966, 2132.

SCHNEIDER, E.
Zur Möglichkeit der Schädigung des männlichen Keimepithels bei radiologisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung.
Inaug. Diss. Med. Gießen 1967

SCHNEIDER, R.
Probleme bei simultaner Kombinationstherapie mit Zytostatika und ionisierenden Strahlen.
Strahlentherapie 134, 1968, 21.

SCHRECKER, A.W., u. J.L. HARTWELL
J. Amer. Chem. Soc. 75, 1953, 5916; 76, 1954, 752; 77, 1955, 432, 6725.
Nach EMMENEGGER, H., et al. (1961).

SCHUSTER, R.
Auswirkungen der kombinierten Anwendung v. Cyclophosphamid (Endoxan) und ionisierenden Strahlen auf Proliferationsgewebe.
Strahlenther. 135, 1968, 48.

SCOTT, O.C.A.
Some Observations on the use of transplanted tumors in radiobiological research.
Rad.Res. 14, 1961, 643.

SHAPIRO, D.M.
Quantitative biochemical differences as a basis for cancer chemotherapy.
Radiology 69, 1957, 188.

SMITH, W.W., u. I.M. ALDERMANN
Studies on colchicine, colchicine derivatives and endotoxin in irradiated animals.
Radiat. Res. 17, 1962, 594.

STÄHELIN, A., u. A. CERLETTI
Experimentelle Ergebnisse mit den Podophyllin-Cytostatika SP-S und SP-G.
Schweiz. med. Wochenschr. 94, 1964, 1490.

STECKENMESSER, R.
Experimente zur radiologischen-chemotherapeutischen Synzytostase.
Inaug. Diss. Med. Gießen 1968.

STENDER, H.S., D. RINGLEB, D. STRAUCH u. H. WINTER
Die Beeinflussung der Antikörperbildung durch Zytostatika und Röntgenbestrahlung.
Sonderband 43 zur Strahlentherapie, 1959, 392.

STENDER, H.S., D. STRAUCH u. H. WINTER
Vergleichende Untersuchungen über die Behinderung der Antikörperbildung durch Röntgenstrahlen und einen N-Lost Phosphamidester.
Strahlentherapie 15, 1961, 175.

SUGIURA, M.
Reaction of transplantable Mouse Sarcom 180 to Radiation of different Wave Lengths (200 kV Roentgen Rays and Gamma-Rays).
Am.J. Roentgenol. 31, 1934, 614.

--,
Study on Back-scattered Radiation and Depth Dosage Using a transplantable Animal Tumor as an Indicator.
Radiology 26, 1936, 76.

--,
The effect of Roentgen Rays on the Growth of mouse Sarcoma 180 irradiated in vivo.
Radiology 28, 1937, 162.

--,
Experimental Chemotherapy of Cancer - A Report of Progress.
In: Fortschritte der Experimentellen Tumorforschung; hersgb. v. F. HOMBURGER; Band 2, Basel-New Xork 1961, S. 332.

UEHLECKE, H.,
Gegenseitige Beeinflussung gleichzeitig gegebener Arzneimittel.
Therap. Gegenwart 107, 1968, 458.

VELASCO, H.A., C.A. ROSS, J.H. WEBSTER, J.E. SOKAL, L. STUTZMANN u. J.L. AMBRUS
Combined use of AB-132 (meturedepa, turloc) and X-irradiation in the management of advanced bronchogenic carcinoma.
Cancer 17, 1964, 841.

WACHSMANN, F.
Über den Begriff "Raumdosis".
Strahlentherapie 70, 1941, 653.

WEITZEL, G., F. SCHNEIDER u. A.M. FRETZDORFF
Cytostatischer Wirkungsmechanismus der Methylhydrazine.
Experientia 20, 1964, 38.

WERNER, R.
Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und ihre Verwertbarkeit zur Unterstützung der Radiotherapie.
Strahlentherapie 1, 1912, 442.

--, Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und Chemotherapie des Krebses. Med. Klin. 8, 1912, 1160.

WILLETT, F.M., L.V. FOYE jr., M. ROTH u. B.E. Hall
Combined therapy of inoperable lung carcinoma with 5-fluorouracil and irradiation.
Dis. Chest. 39, 1961, 38.

WILMANNS, H., E.H. GRAUL, H. HUNDESHAGEN u. H. ARNOLD
Ein Beitrag zum Problem der Tumorspezifität von Cyclophosphamid; Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen.
Acta Unio internat. cont. canc. 20, 1964, 276.

WISKEMANN, A.
Diskussionsbemerkung Fortbildungskurs Strahlenheilkunde, Gießen, Nov. 1966.

ZELLER, P., H. GUTMANN, B. HEGEDÜS, A. KAISER, A. LANGEMANN u. M. MÜLLER
Methylhydrazine Derivatives, a New Class of Cytotoxic agents.
Experientia 19, 1963, 129.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Barth bin ich zu größtem Dank für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik verpflichtet. Besonders herzlich möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Ringleb für die Themenstellung und die jederzeit gegebene fachliche Unterstützung danken.

Lebenslauf

Am 13. 2. 1932 wurde ich, Horst Hans-Dieter Sauer, als zweiter Sohn des Kulturbau-Ingenieurs Friedrich Karl Sauer und seiner Ehefrau Thilde, geb. Seidel, in Wittgensdorf/Krs. Chemnitz geboren. Von 1938 - 1942 besuchte ich die Grundschule in Chemnitz, von 1941 - 1950 die Oberschule ebenfalls in Chemnitz, wo ich 1950 am Goethe-Gymnasium das Abitur bestand.
Bis 1952 war ich in zwei Chemnitzer Krankenhäusern als Hilfskrankenpfleger tätig. Nach der Übersiedlung nach Westdeutschland immatrikulierte ich mich 1953 an der Universität Marburg/Lahn, wechselte 1955 an die Freie Universität Berlin und legte dort 1956 das Physikum ab. Das klinische Studium absolvierte ich in München. Dort bestand ich 1959 das Staatsexamen.
Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit war ich vom 1. 8. 1962 bis zum 30. 4. 1963 auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Euskirchen tätig. Vom 1. 9. 1963 bis zum 15. 1. 1967 war ich als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Neuen Vincentius-Krankenhauses in Karlsruhe beschäftigt. Seit dem 1. 4. 1967 bin ich wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad/Ecke Ludwigstraße · Telefon 0641-77449